(Inorganic Chemicals) تمام انرژی و منبع کربن (دی اکسید کربن [CO_2]) خود را به دست می‌آورند اتوتروف (Autotrophs) (لیتوتروف (Lithotrophs)) نامیده می‌شوند، در حالیکه تعداد زیادی از باکتری‌ها و سلول‌های حیوانی که به منابع کربن آلی نیاز دارند به عنوان هتروتروف (Heterotrophs) (ارگانوتروف (Organotrophs)) شناخته می‌شوند. آزمایشگاه‌های میکروب‌شناسی بالینی، باکتری‌ها را براساس توانایی آن‌ها در رشد روی منابع کربنی خاص (مانند لاکتوز) و محصولات نهایی متابولیسم آن‌ها (مانند اتانول، اسید لاکتیک و اسید سوکسینیک) شناسایی می‌کنند.

متابولیسم باکتری‌های فلور نرمال برای pH، غلظت یون و انواع غذای موجود در محیط‌شان در داخل بدن بهینه شده است. بنابراین در سیستم گوارشی گاو، باکتری‌های مجرای معدی – روده‌ای (GI) کربوهیدارت‌های پیچیده را به ترکیبات ساده‌تر می‌شکنند و تولید اسیدهای چرب با زنجیر کوتاه (مانند بوتیرات، پروپیونات، لاکتات، استات) به عنوان محصولات جانبی تخمیر می‌کنند. اسید لاکتیک و اسیدهای چرب زنجیر کوتاه تولیدشده می‌توانند pH سیستم گوارشی را کاهش داده و راحت‌تر جذب شده و متابولیزه گردند. تغییرات در رژیم غذایی، آب یا سلامت، آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای خاص می‌توانند محیط را تغییر داده و متابولیسم و ترکیب میکروب‌ها در مجرای GI را تحت تأثیر قرار دهند. باکتری‌هایی مانند گونه‌های لاکتوباسیلوس که می‌توانند عملکرد فلور نرمال GI را بهبود ببخشند در درمان‌های پروبیوتیکی استفاده می‌شوند (کادر ۱–۱۰).

متابولیسم، انرژی و بیوسنتز

همه سلول‌ها به یک منبع انرژی برای بقا نیاز دارند. این انرژی معمولاً در فرم آدنوزین تری فسفات (ATP) از تجزیه کنترل شده سوبستراهای آلی مختلف (کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و پروتئین‌ها) مشتق می‌گردد. این فرایند شکستن سوبسترا و تبدیل آن به انرژی قابل استفاده، تحت عنوان کاتابولیسم (Catabolism) نامیده می‌شود. سپس انرژی تولید شده ممکن است در سنتز اجزای سلولی (دیواره‌های سلولی، پروتئین‌ها، اسیدهای چرب و اسیدهای نوکلئیک) استفاده شود که این فرآیند تحت عنوان آنابولیسم (Anaboilsm) نامیده می‌شود. این دو فرایند با همدیگر که وابسته به هم و بسیار مرتبط هستند تحت عنوان متابولیسم حد واسط (Intermediary Metabolism) نامیده می‌شوند.

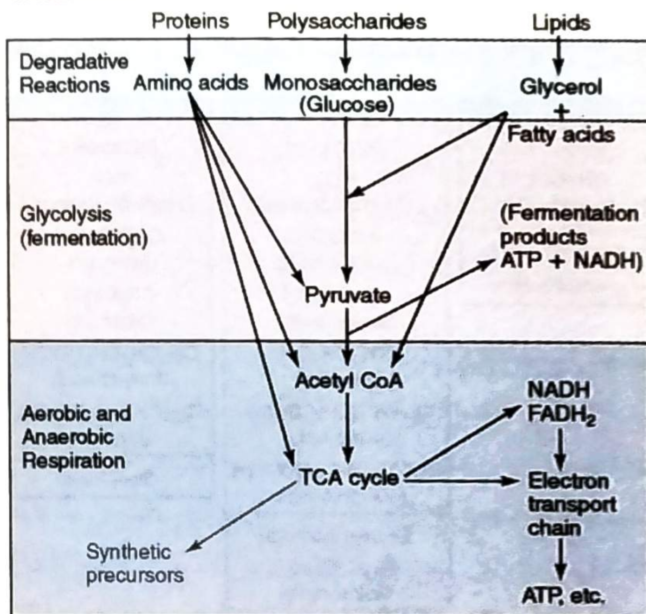
فرایند متابولیک معمولاً با هیدرولیز ماکرو ملکول‌های بزرگ در محیط خارج به وسیله آنزیم‌های خاص شروع می‌شود (شکل ۱–۱۰). ملکول‌های کوچکتری که تولید می‌شوند (مونوساکارید، پپتیدهای کوتاه و اسیدهای چرب) توسط مکانیسم‌های انتقال فعال یا غیرفعال اختصاصی برای متابولیت‌ها از عرضی غشاهای سلول عبور می‌کنند و وارد سیتوپلاسم می‌شوند. این مکانیسم‌ها ممکن است

کادر ۱–۱۰. متابولیسم پروبیوتیک و میکروب‌های معدی – روده‌ای

میکروب‌های پروبیوتیک عمدتا باکتری‌های گرم مثبت هستند و شامل گونه‌های *لاکتوباسیلوس*، گونه‌های *بیفیدوباکتریوم*، و مخمر *ساکارومایسس بولاردی* می‌باشند. *بیفیدوباکتریوم اینفنتیس* کلی از باکتری‌هایی است که توسط نوزادان کسب می‌شود و سپس به وسیله کربوهیدرات‌های پیچیده در شیر مادر انتخاب شده است. پروبیوتیک‌ها متشکل از میکروب‌هایی هستند که می‌توان آنها را مصرف کرد، سبب تسهیل بهبودی و ماندگاری فلور معده سالم می‌شوند و سلول‌های سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بسیاری از این باکتری‌های پروبیوتیک در دوغ وجود دارند و می‌توانند کربوهیدرات‌های پیچیده شامل موارد موجود در شیر را متابولیزه کنند. این باکتری‌ها کربوهیدرات‌های پیچیده را به ترکیبات ساده‌تر می‌شکنند و تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (مانند بوتیرات، پروپیونات، لاکتات، استات) به عنوان **محصولات جانبی** تخمیر می‌کنند.

اسیدهای چرب زنجیره کوتاه تولید شده می‌توانند pH سیستم گوارشی را کاهش داده و راحت‌تر جذب و متابولیزه می‌شوند. اسیدی شدن کولون سبب انتخاب و تحریک رشد باکتری‌های اندوجنوس تولید کننده لاکتات مفید، می‌شوند. اسیدهای چرب زنجیره کوتاه توسط مجرای گوارشی برداشت شده و سلول‌های اپی‌تلیال آستر مجرای معدی – روده‌ای را بهبود می‌بخشند و همچنین رشد سلول‌های T تنظیم‌کننده (Treg) را تقویت می‌کنند تا پاسخ‌های التهابی و خودایمنی را محدود کنند.

برخی باکتری‌های فلور نرمال از قبیل باکتروئیدوس و فیرمیکوس در مقایسه با سایرین در شکستن کربوهیدرات‌های پیچیده شامل ترکیبات دیواره سلولی گیاه (سلولز، پکتین، گزیلان) و موسین‌ها و سولفات‌های کوند رویتین لایه مخاطی محافظ روده کارآمدتر هستند. افزایش نسبت این باکتری‌ها در میکروبیوم معده می‌تواند سبب چاقی شود.



شکل ۱-۱۰. کاتابولیسم پروتئین‌ها، پلی ساکاریدها و لیپیدها منجر به تولید گلوکز، پیروات یا واسطه‌های چرخه تری کربوکسیلیک اسید (TCA) و در نهایت انرژی به شکل آدنوزین تری فسفات (ATP) و یا فرم احیاء شده نیکوتین آمید-آدنین دی نوکلئوتید (NADH) تبدیل می‌گردد. COA، کوآنزیم A.

برای تغلیظ متابولیت‌ها از محیط، از ناقل یا پروتئین‌های انتقالی غشایی اختصاصی استفاده کنند. متابولیت‌ها از طریق یک یا چند مسیر به یک واسطه عمومی معمول یعنی اسید پیروویک (Pyruvic Acid) تبدیل می‌شوند. کربن‌های اسید پیروویک ممکن است صرف تولید انرژی یا سنتز کربوهیدرات‌ها، اسیدهای آمینه، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک جدید، شوند.

باکتری‌ها برای اینکه انرژی گلوکز به شکل گرما (برای سوختن) آزاد نشود، گلوکز را در مراحل مجزایی می‌شکنند و انرژی را به اشکال شیمیایی و الکتروشیمیایی قابل استفاده به خدمت می‌گیرند. انرژی شیمیایی به طور تیپیک به شکل فسفات انرژی بالای متصل در آدنوزین تری فسفات (ATP) یا گوانوزین تری فسفات (GTP) وجود دارد، در حالیکه انرژی الکتروشیمیایی از طریق احیاء (اضافه کردن الکترون‌ها به) نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید (NAD) به NADH یا احیاء فلاوین آدنین دی نوکلئوتید (FAD) به FADH2 ذخیره می‌شود. NADH به وسیله یکسری واکنش‌های اکسیداسیون - احیاء در عرض غشاء سیتوپلاسمی به شکل گرادیانت‌های بالقوه شیمیایی (pH) و الکتریکی (Eh) تبدیل می‌شود. انرژی الکتروشیمیایی می‌تواند توسط ATP سنتاز برای به راه انداختن فسفوریلاسیون ADP به ATP و همچنین به راه انداختن موتور فلاژله و انتقال ملکول‌ها در عرض غشاء مورد استفاده قرار گیرد.

باکتری‌ها به منظور افزایش کارایی می‌توانند انرژی را از گلوگز توسط تخمیر، تنفس بی‌هوازی (هر دو این‌ها در غیاب اکسیژن رخ می‌دهد) یا تنفس هوازی تولید کنند. در تنفس هوازی تمام شش کربن گلوگز به CO_2، آب $[H_2O]$ و انرژی تبدیل می‌شود در حالیکه در تخمیر، ترکیبات دو و سه کربنی به عنوان محصولات نهایی تولید می‌شوند. برای بحث بیشتر در مورد متابولیسم به کتاب‌های مرجع بیوشیمی مراجعه کنید.

گلیکولیز و تخمیر

متداول‌ترین مسیر گلیکولیتیک یعنی مسیر امبدن - مایرهوف - پارناز (Embeden-Meyerhof-Parnas [EMP]) در هر دو شرایط هوازی و بی‌هوازی رخ می‌دهد. در این مسیر دو ملکول ATP به ازاء هر ملکول گلوکز، دو ملکول نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید (NADH) احیاءشده و دو ملکول پیرووات حاصل می‌شود.

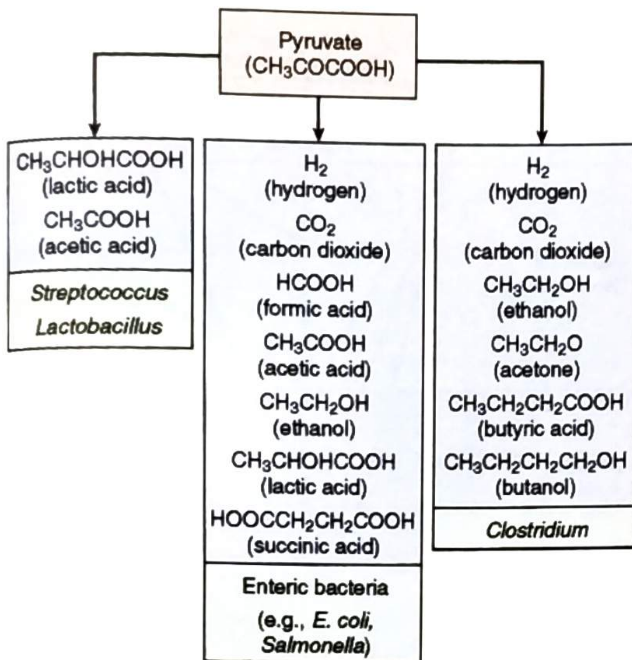
تخمیر در غیاب اکسیژن اتفاق می‌افتد و اسید پیروویک تولید شده از مسیر گلیکولیز بسته به گونه باکتری به فرآورده‌های نهایی متفاوتی تبدیل می‌شود. تعداد زیادی از باکتری‌ها براساس محصولات نهایی تخمیرشان شناسایی می‌شوند (شکل ۲-۱۰). علاوه بر اکسیژن از این ملکول‌های آلی به عنوان گیرنده الکترون برای تبدیل مجدد NADH که به NAD استفاده می‌شود. در مخمر متابولیسم تخمیری منجر به تبدیل پیرووات به اتانول به علاوه CO_2 می‌شود. تخمیر الکلی در باکتری‌ها رایج نیست و اغلب طی یک مرحله اسید پیروویک را به اسید لاکتیک تبدیل می‌کنند. این فرایند مسئول تبدیل شیر به ماست و کلم به ترشی کلم می‌باشد. دیگر باکتری‌ها از روش‌های تخمیری پیچیده‌تری استفاده می‌کنند و اسیدها، الکل‌ها و گازهای متنوع تولید می‌کنند (که بسیاری از آن‌ها بوی بدی دارند). این فرآورده‌ها عامل طعم‌های مختلف پنیر و شراب‌ها و بوی مربوط به زخم و سایر عفونت‌ها هستند.

تنفس هوازی

در حضور اکسیژن، اسیدپیرووویک تولید شده از گلیکولیز و متابولسیم سایر سوبستراها ممکن است با استفاده از چرخه تری کربوکسیلیک اسید (TCA) به طور کامل به H_2O و CO_2 اکسید (سوختن کنترل شده) شود، که در نتیجه آن انرژی بیشتری تولید می‌شود. این روند با تولید استیل کوآنزیم A (استیل CoA)، آزاد شدن CO2 و همچنین تولید دو ملکول NADH از پیرووات آغاز می‌شود. دو کربن باقی مانده مشتق شده از پیرووات در فرم استیل کوآ به چرخه TCA وارد می‌شوند و با ملکول اگزالواستات (Oxaloacetate) ترکیب می‌شود و ملکول سیترات شش کربنه ساخته می‌شود. در طی یک مجموعه پشت سر هم واکنش‌های اکسیداتیو، سیترات دوباره به اگزالواستات تبدیل می‌گردد (چرخه). از نظر تئوری از هر ملکول پیرووات ۲ مول CO_2، ۳ مول NADH، ۱ مول فلاوین آدنین دی نوکلئوتید ($FADH_2$) و ۱ مول گوانوزین تری فسفات (GTP) حاصل می‌شود.

چرخه TCA به ارگانیسم اجازه می‌دهد که از هر مول گلوگز انرژی بیشتری نسبت به گلیکولیز (به تنهایی) تولید کند. علاوه بر GTP (معادل ATP) که بوسیله فسفوریلاسیون در سطح سوبسترا تولید می‌شود، NADH و $FADH_2$ نیز در زنجیره انتقال الکترون ATP تولید می‌کنند. در این زنجیره الکترون‌های حمل شونده توسط NADH (یا FADH) در طی یک سری مراحل پشت سر هم بین مجموعه‌هایی از جفت‌های دهنده- گیرنده (سیتوکروم‌ها) عبور می‌کنند و در نهایت به اکسیژن (تنفس هوازی (Aerobic Respiration)) در جهت تولید ۳ ملکول ATP به ازاء هر ملکول NADH و ۲ ملکول ATP به ازاء هر ملکول FADH2، منتقل می‌شوند. *در فرآیند تخمیر از هر ملکول گلوگز تنها ۲ عدد ATP تولید می‌شود در صورتی که در متابولیسم هوازی با چرخه TCA و زنجیره انتقال الکترون ۱۹ برابر (۳۸ ملکول ATP) انرژی بیشتری از ماده شروع کننده مشابه تولید می‌شود (و بوی بسیار کمتری دارد).*

علاوه بر کارآیی تولید ATP از گلوگز (و سایر کربوهیدرات‌ها) در چرخه TCA، این چرخه همچنین مسیری است که توسط آن کربن‌های مشتق شده از لیپیدها (Lipids) (به شکل استیل کوآ (Acetyl CoA)) ممکن است به سمت



شکل ۲-۱۰. تخمیر پیروات توسط میکروارگانسیم‌های مختلف منجر به تولید محصولات نهایی مختلف می‌شود. آزمایشگاه‌های بالینی از این روش‌ها و محصولات نهایی برای شناسایی باکتری‌های مختلف استفاده می‌کنند.

تولید انرژی یا تولید پیش سازهای بیوسنتتیک تغییر مسیر دهند. همچنین این سیکل دارای چندین مرحله می‌باشد که اسیدهای آمینه دآمینه شده (Deaminated Amino Acids) نیز می‌توانند وارد شوند. برای مثال از دآمیناسیون اسید گلوتامیک، α-کتوگلوتارات (α-ketoglutarate) و از دآمیناسیون اسید آسپارتیک اگزالواستات (Oxaloacetate) تولید می‌شود که هر دو آن‌ها واسطه‌های چرخه TCA هستند. بنابراین چرخه TCA عملکردهای زیر را انجام می‌دهد:

(۱) کارآمدترین مکانیسم جهت تولید ATP است.

(۲) به عنوان مسیر معمول نهایی برای تکمیل اکسیداسیون اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب و کربوهیدرات‌ها عمل می‌کند.

(۳) واسطه‌های کلیدی (مانند α- کتوگلوتارات، پیرووات، اگزالواستات) را برای سنتز نهایی اسیدهای آمینه، لیپیدها، پورین‌ها و پیریمیدین‌ها تأمین می‌کند.

به خاطر دو عملکرد آخر، چرخه TCA چرخه آمفی‌بولیک (Amphibolic Cycle) نیز نامیده می‌شود (به این معنا که ممکن است در فعالیت‌های شکستن و سنتز ملکول‌ها شرکت کند).

زنجیره انتقال الکترون در غشـاء پلاسمایی باکتری‌ها قرار دارد و از سـیتوکروم‌ها، کینون‌ها و پروتئین‌های آهن – سولفور تشکیل شده اسـت. این زنجیره از الکترون‌های حاصل از NADH و FADH2 اسـتفاده می‌کند تا شـیب الکتروشـیمیایی پروتون انتقال غشایی تولید کند که ATP سنتاز و نیروهای انتقالی و فلاژله را به راه می‌اندازد.

تنفس بی‌هوازی

در طی تنفس بی‌هـوازی گیرنده‌های الکترونی نهایی دیگری به جای اکسیژن مورد استفاده قرار می‌گیرند. ممکن اسـت نیترات به NH4، سولفات یا سولفور ملکولی به H_2S، CO2 بـه متان، یون فریک به یـون فروس، و فومارات به سوکسـینات تبدیل شود. در مقایسه با تنفس هوازی، ATP کمتری به ازاء هر NADH تولید می‌شود، زیرا اکسیداسیون – احیاء بالقوه برای این واکنش‌ها کم اسـت. این واکنش‌ها توسط باکتری‌های بی‌هوازی اختیاری موجود در مجرای GI و دیگر محیط‌های بی‌هوازی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

مسیر پنتوز فسفات (Pentose Phosphate Pathway)

آخرین روش متابولیسـم گلوگز کـه در این جا بحث می‌شـود به عنوان مسیر پنتوز- فسـفات یا شنت هگزوز مونوفسفات (Hexose Monophosphate Shunt) شناخته می‌شـود. عملکرد این مسـیر تولید پیش سـازهای اسید نوکلئیک و فرم احیـای نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسـفات (NADPH) (فرم احیاء شـده) برای اسـتفاده در بیوسنتز می‌باشد.

متابولیسم باکتریایی انسان

فلـور نرمال بدن مواد مغذی خود را از بدن ما بدسـت می‌آورد، آنها را فرآوری کرده و سـپس محصولات خود را بـه درون یا خارج بـدن آزاد می‌نمایند. در معده، باکتری‌ها بسیاری از مواد مغذی خود را از غذای ما فراهم می‌کنند اما آنها همچنین می‌توانند پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌های خود را از آسترموکوسـی به دست بیاورند. آنها کربوهیدرات‌های پیچیده را فرآوری کرده و SCFAs را به عنوان محصولات تخمیر آزاد می‌کنند. این ملکول‌ها به راحتی جذب شـده و مـازاد آنها به چربی تبدیل می‌شـوند. برخی از اجزائ فلور نرمال کارآیی بیشـتری در این فرآیند نسبت به بقیه دارند و می‌توانند سـبب تحریک چاقی شوند. همچنین SCFAs پاسخ ایمنی و التهاب را تنظیم می‌کنند. باکتری‌ها همچنین صفـرا را متابولیـزه کرده و جـذب دوباره آن را تسـهیل می‌نمایند. سـایر متابولیت‌ها اثرات وسـیعی بر روی مغز، بدن و متابولیسـم و فعالیت دارو دارند. باکتری‌های پوست کراتین، روغن‌ها و سلول‌های مرده را در استراتوم کورنئوم لایه خارجی کاتابولیزه می‌نمایند. همینطور فلور نرمال سایر قسمت‌ها از متابولیت‌هایی که وجود دارند استفاده می‌کنند.

ژن‌های باکتریایی و بیان

ژنـوم باکتریایی مجموعه کلی از ژن‌هایی اسـت که باکتری آنها را هم بر روی کروموزوم خود و هم بر روی عناصر ژنتیکی خارج کروموزومی خـود حمل می‌کند. باکتری‌ها معمولا یک کپی از کروموزوم‌های خود دارند (بنابراین آن‌ها هاپلوئید (Haploid) هستند) در حالیکه یوکاریوت‌ها معمولا دو کپـی مجزا از هر کروموزوم دارند (بنابراین آن‌ها دیپلوئید (Diploid) هستند). از آنجا که باکتری‌ها فقط یک کروموزوم دارند تغییر در ژن باکتریایی (جهش) تأثیر بسیار مشخص‌تری روی سلول خواهد داشـت. علاوه بر این، ساختار کروموزوم باکتری‌ها به جای هیستون‌ها (Histones) توسط پلی آمین‌ها (Polyamines) مانند اسـپرمین (Spermine) و اسپرمیدین (Spermidine) نگهداری می‌شود.

عـلاوه بر ژن‌های پروتئین – سـاختار (سیسـترون‌ها [Cistrons]) کـه ژن‌های کدکننده می‌باشـند)، کروموزوم باکتریایی دارای ژن‌هایی برای ریبونوکلئیک اسـید (RNA) ریبوزومـی و انتقالی هسـتند. ژن‌هـای باکتریایی اغلب به صـورت گروهی در درون اوپرون‌ها یـا جزایر (مانند جزایر بیماریزایی) که دارای عملکرد مشابه یا هماهنگ‌کننده کنترل آنها اسـت، قرار دارند. اوپرون‌های با ژن‌های ساختاری زیاد پلی سیسترونیک (Polycistronic) هستند.

باکتری‌هـا همچنیـن ممکن اسـت حـاوی عناصر ژنتیکی خارج کروموزومی مانند پلاسمیدها یا باکتریوفاژها (ویروس‌های باکتریایی) باشـند. این عناصر به کروموزوم باکتری وابسـته نمی‌باشـند و در اغلب موارد می‌توانند از سلولی به سلول دیگر منتقل شوند.

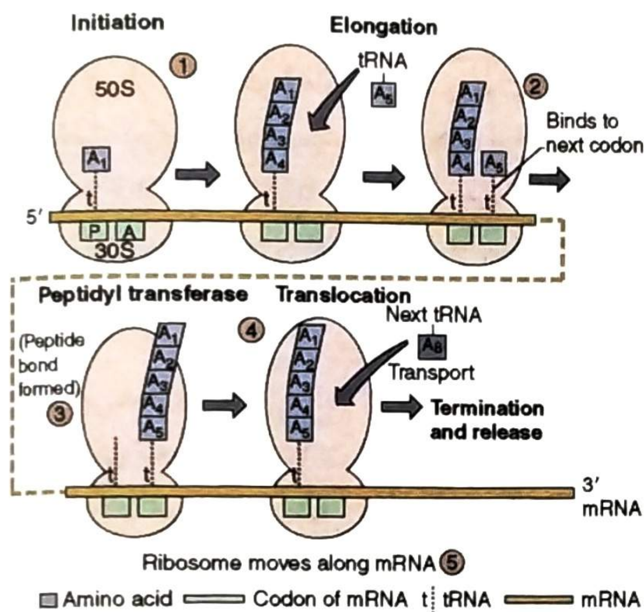
رونویسی (Transcription)

اطلاعاتی که روی حافظه ژنتیکی دی اکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) حمل می‌شوند به RNA پیغامبر (mRNA) رونویسی می‌شوند که متعاقب آن به پروتئین ترجمه می‌گردند. سنتز RNA توسط یک آنزیم RNA پلیمراز وابسته به DNA (DNA-dependent RNA polymerase) صورت می‌گیرد. این روند زمانی آغاز می‌شود که فاکتور سیگما (Sigma Factor)، یک توالی خاص از نوکلئوتیدها را در DNA (پروموتر (Promoter)) شناسایی کند و به طور محکم به آن متصل شود. توالی‌های پروموتر درست قبل از نقطه شروع توالی کدکننده پروتئین روی DNA قرار دارند. فاکتورهای سیگما به این پروموترها وصل می‌شوند و امکان اتصال RNA پلیمراز (RNA Polymerase) را فراهم می‌کنند. برخی از باکتری‌ها فاکتورهای سیگمای متعددی کد می‌کنند که اجازه رونویسی گروهی از ژن‌ها را تحت شرایط خاص از قبیل شوک حرارتی (Heat Shock)، گرسنگی (Starvation)، متابولیسم خاص نیتروژن یا اسپورولاسیون (Sporulation) برعهده دارند.

زمانی که پلیمراز به مکان مناسب روی DNA متصل می‌شود سنتز RNA با اضافه شدن ریبونوکلئوتیدها به صورت پشت سر هم براساس مکمل بودن با توالی DNA پیش می‌رود. هنگامی که یک ژن کامل یا گروهی از ژن‌ها (اوپرون (Operon)) رونویسی شدند، RNA پلیمراز از DNA جدا می‌شود که این کار به واسطه سیگنال‌های موجود در DNA انجام می‌شود. RNA پلیمراز وابسته به DNA باکتریایی توسط ریفامپین (Rifampin) مهار می‌شود. ریفامپین آنتی بیوتیکی است که برای درمان سل به کار می‌رود.

ترجمه (Translation)

ترجمه روندی است که در آن رمز ژنتیکی (Genetic Code) در فرم mRNA به توالی‌های اسیدآمینه که سازنده پروتئین هستند تبدیل می‌شود (ترجمه می‌شود). هر کلمه اسید آمینه و علامت کد ژنتیکی، طی مجموعه‌ای از سه نوکلئوتید نوشته می‌شود و تحت عنوان کدون‌ها (Codons) شناخته می‌شود. مجموعه‌ای از ۶۴ کدون مختلف وجود دارد که ۲۰ اسید آمینه، به اضافه کدون‌های شروع و خاتمه، را کد می‌کنند. بعضی از اسیدهای آمینه توسط بیش از یک



شکل ۳-۱۰. سنتز پروتئین باکتریایی ۱، اتصال زیر واحد 30S به RNA پیامبر(mRNA) و tRNA حامل فرمیل متیونین (fMet-tRNA) در کدون آغازگر AUG. امکان تجمع ریبوزوم 70S را فراهم می‌آورد. fMet-tRNA به مکان پپتیدیل (P) متصل می‌شود. ۲، tRNA بعدی به کدون خود در مکان A متصل می‌شود و زنجیره پپتیدی در حال رشد را می‌پذیرد. ۳و۴، قبل از جابه جایی به مکان پپتیدیل. ۵، این فرایند تا زمان مواجهه با کدون پایانی ادامه یافته و سپس پروتئین رها می‌شود.

کدون سه تایی رمزدهی می‌شوند. این پدیده تحت عنوان *زوال رمز ژنتیکی* (Degeneracy of the Genetic Code) نامیده می‌شود و ممکن است در حفاظت از سلول در برابر جهش‌های کوچک در DNA یا mRNA نقش داشته باشد. هر ملکول tRNA حاوی سه توالی نوکلئوتیدی است که مکمل یکی از توالی‌های کدون است. این توالی tRNA آنتی کدون (Anticodon) نامیده می‌شود که اجازه می‌دهد جفت بازها روی mRNA به توالی کدون متصل شوند. به انتهای دیگر tRNA اسید آمینه ای متصل است که با جفت کدون-آنتی کدون خاص مطابقت دارد.

فرآیند سنتز پروتئین (شکل ۳-۱۰) با اتصال زیر واحد 30S ریبوزومی و tRNA آغازگر خاص برای فرمیل متیونین (Formyl Methionine[fMet]) در محل کدون متیونین (AUG) آغاز شده و کمپلکس شروع (Initiation Complex) تشکیل می‌شود. زیر واحد 50S ریبوزومی به کمپلکس شروع متصل می‌شود و سنتز mRNA شروع

می‌شود. ریبوزوم حاوی دو جایگاه اتصال برای tRNA به نام جایگاه A (آمینواسیل) و جایگاه P (پپتیدیل) است که هر کدام از آن‌ها امکان جفت شدن بازهای آلی میان tRNA متصل شده و توالی کدون موجود در mRNA را فراهم می‌کند. tRNA معادل با کدون دوم، جایگاه A را اشغال می‌کند. گروه آمینو از اسید آمینه متصل به جایگاه A یک پیوند پپتیدی با گروه کربوکسیل اسید آمینه موجود در جایگاه P طی یک واکنش به نام ترانس پپتیداسیون (Transpeptidation) ایجاد می‌کند. این روند موجب خالی شدن tRNA در جایگاه P می‌شود (tRNA آزاد) و این tRNA از ریبوزوم رها می‌شود. سپس ریبوزوم دقیقاً به اندازه سه نوکلئوتید بر روی mRNA جابجا می‌شود بدین ترتیب tRNA متصل به پپتید در حال سنتز به جایگاه P منتقل می‌شود و کدون بعدی در جایگاه A قرار می‌گیرد. tRNA شارژ شده مناسب به جایگاه A وارد می‌شود و این روند همین طور تکرار می‌شود. ترجمه تا زمانی ادامه می‌یابد که یکی از سه کدون خاتمه وارد جایگاه A شود، برای کدون‌های پایان tRNA معادل وجود ندارد. در این زمان پروتئین ساخته شده به درون سیتوپلاسم آزاد می‌شود و اجزای کمپلکس ترجمه ممکن است از هم جدا شوند یا ریبوزوم به کدون آغازگر بعدی متصل شود و پروتئین جدیدی تولید کنند. توانایی آمیختن در طول mRNA برای شروع سنتز یک پروتئین جدید از خصوصیات ریبوزوم 70S باکتریایی است، اما ریبوزوم 80S یوکاریوتی این ویژگی را ندارد. محتویات سلول‌های یوکاریوتی جهت سنتز پروتئین‌ها برای بعضی ویروس‌ها نیز ضروری است.

فرایند سنتز پروتئین توسط ریبوزوم 70S یک هدف مهم فعالیت ضدمیکروبی را ارائه می‌نماید. آمینوگلیکوزیدها (مانند استرپتومایسین و جنتامایسین) و تتراسایکلین‌ها از طریق اتصال به زیر واحد کوچکتر ریبوزوم فعالیت طبیعی ریبوزوم را مهار می‌کنند. همینطور، ماکرولیدها (مانند اریترومایسین) و لینکوزآمیدها (مانند کلینداامایسین) گروه‌هایی از آنتی بیوتیک‌ها هستند که از طریق اتصال به زیر واحد بزرگ ریبوزوم اثر خود را اعمال می‌نمایند. همچنین، پپتیدهای دارای فرمیل متیونین (مثلا fMet-leu-phe) در باکتری‌ها منحصر بفرد هستند، کموتاکتیک می‌باشند و نوتروفیل‌ها را به محل عفونت، جذب می‌نمایند.

کنترل بیان ژن

باکتری‌ها مکانیسم‌های پیشرفته ای دارند که به سرعت و بطور کارآمد با تغییرات و موانع محیط، خود را وفق می‌دهند. این مشخصه به آن‌ها این امکان را می‌دهد که بیان ژن‌های مربوط به ترکیبات ساختارهای چند جزئی و آنزیم‌ها از یک یا چند مسیر متابولیکی را هماهنگ و تنظیم نمایند. برای مثال تغییرات دما می‌تواند نشان دهنده ورود به میزبان انسانی و نیاز به یک سری تغییرات کلی در متابولیسم و تنظیم ژن‌های مهم برای انگل بودن و ویرولانس باشد. تعداد زیادی از ژن‌های باکتریایی توسط روش‌های مختلف و در سطوح مختلف کنترل می‌شوند.

پروموتورها و اوپراتورها توالی‌های DNA در ابتدای ژن یا اوپرون هستند که توسط فاکتورهای سیگما، پروتئین‌های فعال‌کننده و مهارکننده که بیان ژن یا اپرون را کنترل می‌کنند، شناسایی می‌شوند. از این رو همه ژن‌های کدشونده برای آنزیم‌های مسیری خاص می‌توانند به صورت هماهنگ با هم تنظیم شوند.

تنظیم همزمان تعداد زیادی از فرایندها در سطح کلی همچنین می‌تواند توسط ملکول‌های فعال کننده‌های کوچکی مانند آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) انجام شود. افزایش سطوح cAMP نشان دهنده سطوح پایین گلوگز و استفاده از مسیرهای متابولیک جایگزین می‌باشد. به طور مشابهی در طی فرایندی که کوئوروم سنسینگ (Quorum Sensing) نامیده می‌شود زمانی که تعداد کافی باکتری‌ها حضور دارند، غلظت ملکول برای هماهنگ کردن بیان ژن‌ها در جهت تولید کلونی در مقایسه با یک باکتری به تنهایی، کافی خواهد بود. مثلاً ساخت بیوفیلم توسط گونه‌های پسودوموناس زمانی شروع می‌شود که غلظت N-استیل هوموسرین لاکتون (N-acyl Homoserine Lactone (AHL)) زیاد شود و غلظت این ماده زمانی زیاد می‌شود که تعداد کافی از باکتری‌ها (یک سیگنال) وجود داشته باشند. فعال شدن بیوفیلم، تولید توکسین و اغلب رفتارهای ویرولانس در *استافیلوکوکوس اورئوس* در همراهی با افزایش غلظت یک پپتید حلقوی (Cyclic Peptide) است.

ژن‌های برخی مکانیسم‌های بیماریزایی در درون یک جزیره بیماریزایی تحت کنترل یک پروموتور منفرد شناسایی شده‌اند تا بیان آنها را هماهنگ نموده و مطمئن

شـود که همه پروتئین‌های ضروری برای ساختار و فرایند در زمان مورد نیاز تولید می‌شـوند. تعداد زیادی از ترکیبات سیسـتم ترشـحی تیپ III در اشریشـیاکلی، *سالمونلا* یا *یرسینیا* با هم، در یک جزیره بیماریزایی قرار گرفته‌اند.

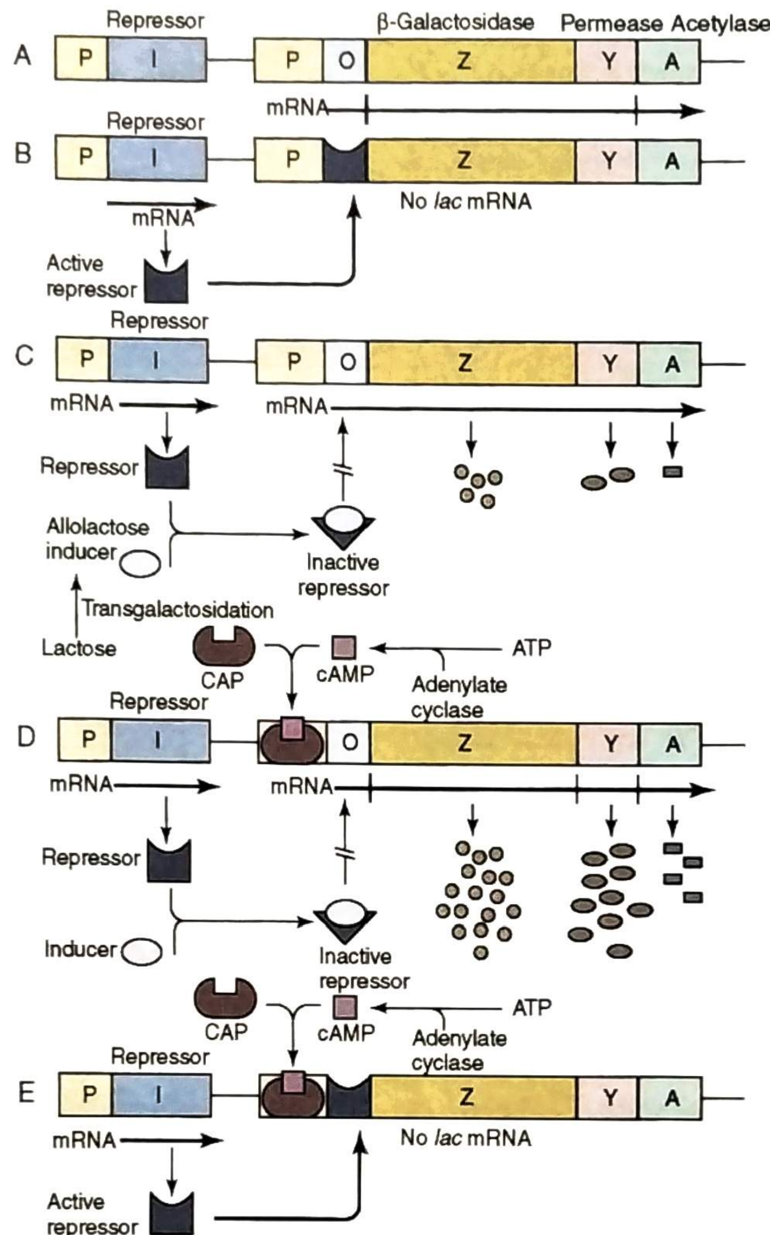
رونویسی همچنین می‌تواند توسط فرایند ترجمه کنترل شـود. بر خلاف یوکاریوت‌ها، فقدان غشـاء هسته ای در پروکاریوت‌ها اجازه اتصال ریبوزوم به mRNA، همزمان با رونویسـی mRNA از DNA را می‌دهد. موقعیت و سرعت حرکت ریبـوزوم در طول mRNA بر روی ایجاد لوپ‌هایی در mRNA و توانایی پلیمراز برای رونویسـی یک mRNA جدیـد، اثر می‌گذارد. این روند باعث کنترل بیان ژن در هر دو سطح رونویسی و ترجمه می‌شود.

آغاز رونویسی ممکن است تحت کنترل مثبت یا منفی قرار گیرد. ژن‌ها تحت کنترل منفی (Negative Control) بیان می‌شـوند مگر اینکه توسـط یک پروتئین سرکوبگر (Protein Repressor) مهار شوند. این پروتئین سرکوبگر از طریـق اتصال بـه توالی خاصی از DNA کـه اوپراتور (Operator) نـام دارد از بیان ژن جلوگیـری کرده و آغاز رونویسی توسط RNA پلیمراز در پروموتر را مختل می‌سازد. برعکـس، ژن‌هایی کـه تحت کنتـرل مثبـت (Positive Control) هستند رونویسـی نمی‌شوند مگر اینکه پروتئین تنظیم کننده‌ای به نام آپواندیوسر (Apoinducer) حضور داشته باشد. آپواندیوسـر به توالی خاصی از DNA متصل می‌شـود و از طریق مکانیسم ناشناخته‌ای به RNA پلیمراز در مراحل آغازین کمک می‌کند.

اوپرون‌ها می‌تواننـد قابل القـاء (Inducible) یا قابل سـرکوب (Repressible) باشـند. ورود سوبسترا (القاءگر (Inducer)) به درون محیط ممکن است سبب القاء اوپرون برای افزایـش بیان آنزیم‌های مورد نیاز برای متابولیسـم خود شـود. فراوانی محصـولات نهایی (کو-رپرسـورها (Co- repressors)) ممکن است با کاهش سنتز آنزیم‌های خودش به مسـیر سـیگنال دهد که باید متوقف شـده یا سرکوب گردد.

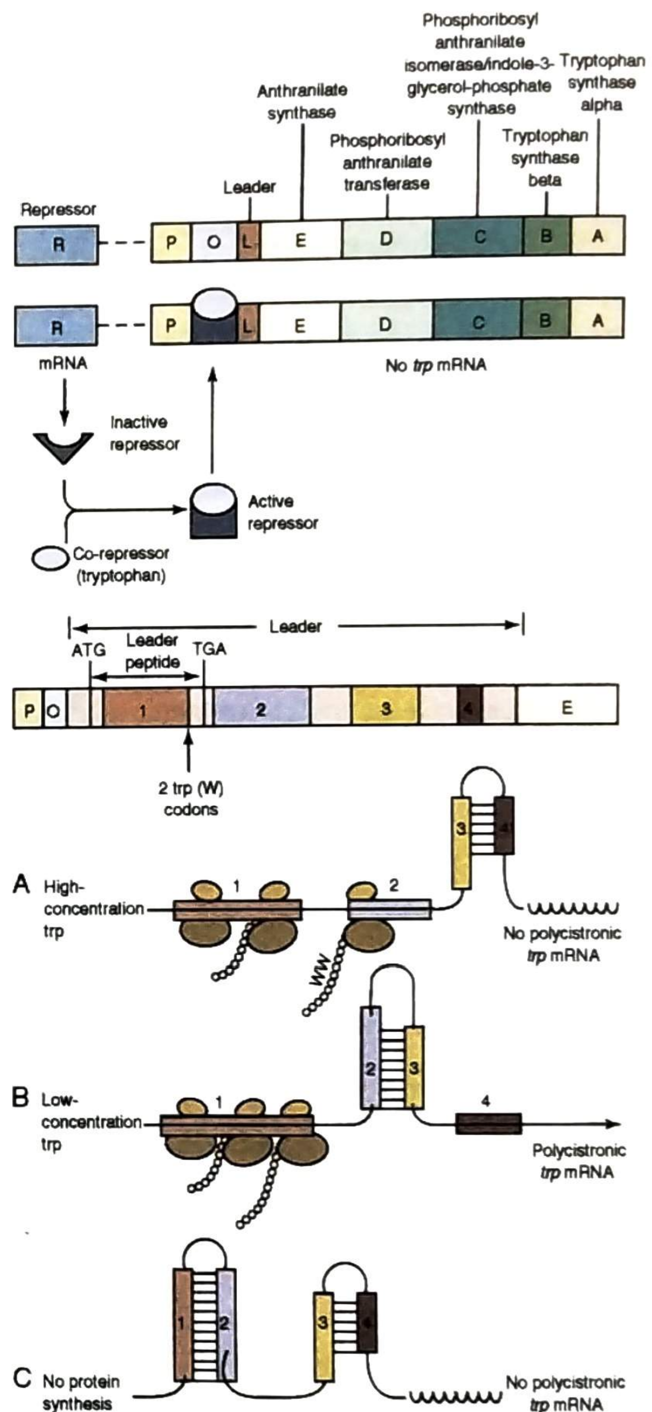
اوپرون Lac اشرشیاکلی حاوی تمام ژن‌های مورد نیاز برای متابولیسـم لاکتوز و همچنین مکانیسم‌های کنترلی برای خاموش شدن (حضور گلوکز) یا روشن شدن (در حضور گالاکتـوز یا یک القاءکننده) ایـن ژن‌ها در مواقع ضروری می‌باشد. اپرون Lac شامل یک توالی رپرسور (Repressor Sequence)، یـک توالی پروموتور (Promotor Sequence) و ژن‌های سـاختاری برای آنزیم بتا - گالاکتوزیداز، پرمئاز (Permease) و استیلاز (Acetylase) می‌باشد (شکل ۴-۱۰). باکتری‌ها معمولا از گلوگز (نه لاکتوز) استفاده می کنند. در فقدان لاکتوز، اوپرون از طریق اتصال پروتئین سـرکوبگر (Repressor Protein) بـه توالی اوپراتور (Operator) مهار می‌شـود و سبب ممانعت از عملکرد RNA پلیمراز می‌شود. با این وجـود، در فقدان گلوگز، اضافه کـردن لاکتوز این سـرکوب را معکوس می‌کند. همچنین بیان کامل اوپرون *lac* بـه یک مکانیسـم کنترل مثبت وابسـته به پروتئین (Protein-mediated) نیاز دارد. در اشریشیاکلی وقتی گلوکز در سلول کاهش می‌یابد cAMP افزایش می‌یابد تا استفاده از دیگر قندها را جهت متابولیسم پیش ببرد. اتصال cAMP به یک پروتئین به نام پروتئیـن کاتابولیت فعال کننده ژن (Catabolite Gene- activator Protein [CAP]) به آن امکان اتصـال به توالی خاصی از DNA موجود در پروموتر را می‌دهد. کمپلکس CAP-cAMP اتصال RNA پلیمراز را به پروموتور افزایش می‌دهد، بنابراین اجازه افزایش فراوانی آغاز رونویسی را می‌دهد.

اوپـرون تریپتوفـان (trp Operon) حـاوی ژن‌های ساختاری ضروری برای بیوسـنتز تریپتوفان است و تحت مکانیسم‌های کنترل رونویسـی دوگانه‌ای می‌باشد (شکل ۵-۱۰). اگرچه تریپتوفان برای سنتز پروتئین ضروری است ولی مقدار زیاد آن در سـلول می‌تواند سمی باشد بنابراین سنتز آن باید کنترل شود. در سطح DNA پروتئین سرکوبگر (Repressor protein) به وسیله افزایش غلظت درون سلولی تریپتوفان (Tryptophan) جهت جلوگیری از رونویسی فعال می‌شود. در سطح سـنتز پروتئین، ترجمه سریع یک پپتید آزمایشـی (test peptide) در ابتـدای mRNA در حضـور تریپتوفان سبب ایجاد حلقه دو رشته‌ای (Double-stranded Loop) در RNA می‌شـود کـه موجب خاتمه رونویسـی می‌شود. اگر سنتز پروتئین صورت نگیرد حلقه‌های مشابهی تشکیل می‌شود، یک شـرایطی که در آن سنتز تریپتوفان نیز نیاز نخواهد بود. این تنظیم سـنتز تریپتوفان در سـطح mRNA در یک فرایند که آن را کاهندگی (Attenuation) می‌نامند، سنتز mRNA قبل از کامل شدن خاتمه می‌یابد.



شـــکل ۴-۱۰. A، اوپرون لاکتوز به عنوان یک RNAپیامبر (mRNA) پلی سیســترونیک از پروموتر (P) رونویســی می‌شــود و به سه پروتئین ترجمه می‌شــود: بتاگالاکتوزیداز (Z)، پرمئاز (Y) و اســتیلاز (A). ژن *lac*I (*lac* I gene) پروتئین رپرسور (Repressor Protein) را کد می‌کند. B، اوپرون لاکتوز در غیاب القاءگر آلولاکتوز (Allolactose) رونویســی نمی‌شــود زیرا رپرســور با RNA پلیمراز در اتصال به جایگاه اوپراتور (O) رقابت می‌کند. C، رپرســور با القاءگر واکنش می‌دهد و در این حالت به دلیل تغییر در رپرســور، اوپراتور توسط آن شناســایی نمی‌شــود بنابراین اوپرون *lac* در سطح پایین (Low Level) رونویسی می‌شــود. D، اشرشیاکلی در یک محیط فقیر در حضور لاکتوز به عنوان منبع کربن رشــد داده می‌شــود القاءگر و کمپلکس CAP-cAMP هر دو به پروموتر متصل می‌شــوند که به طور کامل روشــن می‌شــود و مقدار زیادی *lac* mRNA رونویسی و ترجمه می‌شود. E، رشد اشرشیاکلی در یک محیط فقیر و بدون لاکتوز منجر به اتصال کمپلکس CAP-cAMP به ناحیه پروموتر و اتصال رپرسور فعال به توالی اوپراتور می‌شود از آنجایی که هیچ القاءگری در دسترس نیســت نتیجه این خواهد بود که اوپرون *lac* رونویسی نمی‌شود. ATP، آدنوزین‌تری فسفات؛ CAP، پروتئین کاتابولیک فعال کننده ژن؛ cAMP، آدنوزین مونوفسفات حلقوی.

بیان ترکیبات مربوط به مکانیســم‌های بیماریزایی به طور همزمان از طریق یک اوپرون کنترل می‌شوند. عوامل ساده مانند دما، اسمولاریته، pH، مواد غذایی در دسترس یا غلظت ملکول‌های کوچک خاص (مانند اکســیژن یا آهن) می‌توانند رونویســی یک ژن یا گروهی از ژن‌ها را خاموش یا روشن کنند.



شکل ۵-۱۰. تنظیم اوپرون تریپتوفان (trp) **A**، اوپرون تریپتوفان پنج آنزیم لازم برای بیوسنتز تریپتوفان را کد می‌کند. اوپرون تریپتوفان تحت کنترل دوگانه‌ای قرار دارد. **B**، ساخت پروتئین رپرسور غیرفعال بعد از اتصال آن به کورپرسور تریپتوفان تغییر می‌نماید. در نتیجه اتصال سربوکوبگر فعال (R) به اوپراتور (O) هر رونویسی از trp mRNA توسط RNA پلیمراز جلوگیری می‌گردد. **C**، اوپرون تریپتوفان تحت کنترل مکانیسم کاهندگی - ضدخاتمه (Attenuation-antitermination) نیز قرار دارد. در بالا دست ژن‌های ساختاری پروموتر (P)، اوپراتور و رهبر (L) قرار دارند که می‌توانند به صورت دو پپتید کوتاه رونویسی شود که حاوی دو تریپتوفان (W) در نزدیک به انتهای آن است. mRNA رهبر حاوی چهار توالی تکراری (۱، ۲، ۳ و ۴) است که این توالی‌ها می‌توانند با توجه به میزان تریپتوفان موجود در محیط، به صورت‌های مختلف با هم جفت شوند. هنگامی که غلظت بالایی از تریپتوفان در دسترس است نواحی ۳ و ۴ از mRNA رهبر با یکدیگر جفت می‌شوند و ساختار سنجاق سر خاتمه را تشکیل می‌دهند و اوپرونtrp رونویسی نمی‌شود. بنابراین در مقادیر اندک تریپتوفان یا فقدان تریپتوفان، ریبوزوم در هنگام ترجمه توالی رهبر به خاطر در دسترس نبودن تریپتوفان در ناحیه ۱ باقی می‌ماند و نواحی ۲ و ۳ با هم جفت می‌شوند و سنجاق سر ضد خاتمه را تشکیل می‌دهند که منجر به رونویسی از ژن‌های trp می‌شود. در نهایت نواحی ۱:۲ و ۳:۴ می‌توانند با هم جفت شوند که باعث می‌شود رونویسی قبل از اولین ژن ساختاری trpE متوقف شود. A: آدنین، G: گوانین،T: تیمیدین.

ژن‌های تهاجمی *سالمونلا* در داخل جزیره بیماریزایی توسط اسمولاریته بالا (High Smolarity) و اکسیژن پایین (Low Oxygen) مانند شرایط موجود در مجرای معده‌ای-روده‌ای یا وزیکول‌های اندوزومی درون ماکروفاژ روشن می‌شوند. اشریشیاکلی توسط یک افت دمایی، محیط بیرون را از روده میزبان تشخیص می‌دهد و ژن‌های اتصالی خود را غیرفعال می‌کند. سطوح پایین آهن می‌تواند بیان همولیزین (Hemolysin) را در اشریشیاکلی و توکسین را در *کورینه باکتریوم* دیفتریه فعال کند که می‌تواند بالقوه باعث کشته شدن سلول‌ها و فراهم شدن آهن شود. آهن متصل شده و بعنوان کورپروسور برای توکسین دیفتری و اوپرون‌های کد کننده پروتئین‌های جدا کننده آهن عمل می‌نماید.

کوئوروم سنسینگ (Quorum Sensing) بعنوان روشی برای تنظیم بیان فاکتورهای بیماریزایی و تولید بیوفیلم توسط *استافیلوکوکوس اورئوس و گونه‌های پسودوموناس* قبلا توضیح داده شده است. یک مثال از کنترل همزمان ژن‌های ویرولانس استافیکوکوس اورئوس بر پایه سرعت رشد، در دسترس بودن متابولیت‌ها، و حضور کوئوروم در شکل ۶-۱۰ نشان داده شده است.

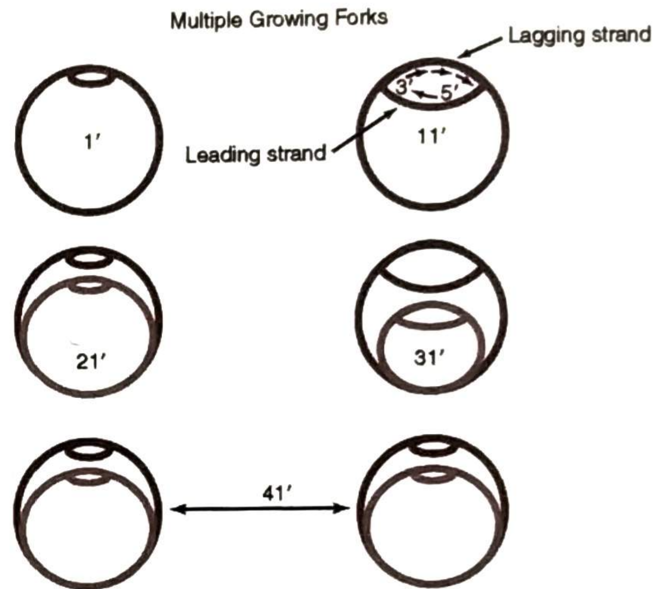
تکثیر DNA

تکثیر ژنوم باکتریایی به وسیله آبشاری از حوادث که مرتبط با میزان رشد سلول است انجام می‌شود. تکثیر

شکل ۶-۱۰. کنترل ژن‌های ویرولانس در *استافیلوکوکوس اورئوس*. *استافیلوکوکوس اورئوس* بیان فاکتورهای بیماریزایی را هماهنگ می‌نماید تا یک باکتری منفرد یا یک باکتری در درون کلونی را وفق دهد که به وسیله محیط اطرافش تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد. وجود کلونی توسط سیستم کوئوروم سنسینگ که به وسیله اوپرون agr (تنظیم کننده ژن کمکی) کد می‌شود مشخص می‌گردد. پپتید خودالقاگر (AIP) بـه گیرنده AgrC متصل می‌گردد که AgrA را فسـفریله می‌کند. PAgrA به پروموتورهـای P2 روی اوپرون agr و P3 متصل می‌شود. RNA II پروتئین‌های Agr را کد می‌کند. AgrD توسط AgrB به درون AIP فرآوری می‌شود که سپس چرخه را کوتاه می‌نماید. RNA III توکسین (دلتا) را کد می‌نماید و RNA III و AgrA بصورت هماهنگ بیان بسیاری از فاکتورهای بیماریزایی را تنظیم می‌کنند. رونویسی از RNA II و RNA III نیز به وسیله سایر فاکتورها (میزان رشد، مواد مغذی، گونه‌های واکنشی اکسیژن) مرتبط با کلونیزاسیون و گسترش در میزبان تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

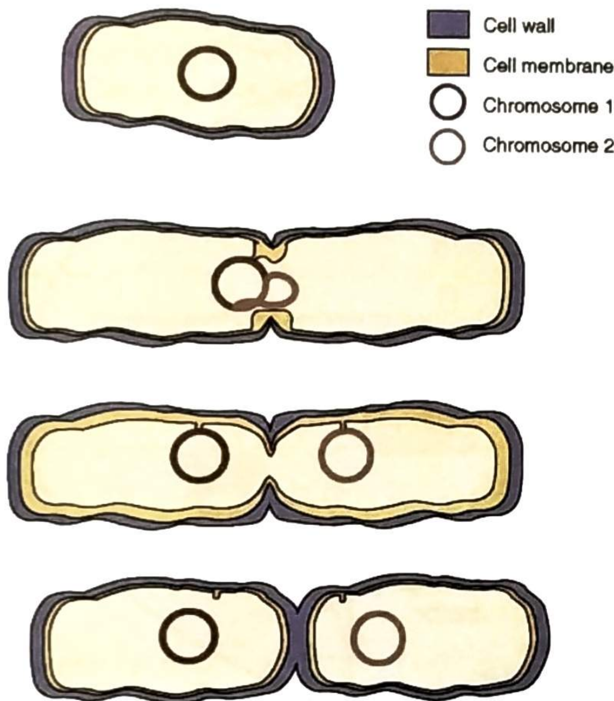
DNA باکتریایی در توالی خاصی از کروموزوم به نام *oriC* شروع می‌شـود. فرایند تکثیر به آنزیم‌های زیادی نیاز دارد که شامل یک آنزیم (هلیکاز (Helicase)) جهت باز کردن دو رشـته DNA به منظور در معرض گذاشتن DNA، یک آنزیم (پریماز (Primase)) برای سـنتز پرایمرها به منظور شروع همانندسـازی و آنزیم یا آنزیم‌هایی که یک کپی از DNA را سنتز می‌کنند (DNA پلیمرازهای وابسته به DNA (DNA-dependent DNA polymerases)) می‌باشند، اما این موارد زمانی رخ می‌دهد کـه یک توالی پرایمر اضافه شده و گسترش رشته فقط در جهت ۵َ به ۳َ انجام شود.

DNA جدیـد بـه صـورت نیمـه حفاظتـی (Semiconservatively) سنتز می‌شـود و از هر دو رشته DNA والد به عنوان الگو اسـتفاده می‌گردد. سـنتز DNA جدیـد در چنگال‌هـای در حال رشـد (Growing Forks) انجام می‌شـود و در هر دو جهت پیش می‌رود. یک رشته (رشـته رهبر (Leading Strand)) در جهت ۵َ به ۳َ به طور پیوسـته کپی می‌شود در حالیکه رشـته دیگر (رشته پیرو (Lagging Strand)) بـا اسـتفاده از پرایمرهای RNA به شـکل تعداد زیادی از قطعات DNA سنتز می‌شود (قطعات اوکازاکـی (Okazaki Fragments)). رشـته پیرو باید در جهت ۵َ به ۳َ براسـاس الگو موجود گسـترش یابد. سپس این قطعات توسـط آنزیم DNA لیگاز (DNA Ligase) به همدیگر متصل می‌شـوند (شـکل ۷-۱۰). به منظور دقت بیشـتر در تکثیر، DNA پلیمرازها دارای عملکرد تصحیح (Proofreading) می‌باشند که به آنزیم اجازه می‌دهد تأیید کند که نوکلئوتید مناسـب وارد شـده و هر خطاهایی که



شکل ۷-۱۰. همانندسازی DNA باکتریایی. سنتز DNA جدید در چنگال‌های رشد شروع می‌شود و از هر دو جهت ادامه می‌یابد. سنتز DNA در جهت ۵َ به ۳َ به طور پیوسته (رشته رهبر) یا در قطعاتی (رشته پیرو) انجام می‌شود. اگر فرض کنیم یک دوره کامل تکثیر ۴۰ دقیقه و هر شروع مجدد ۲۰ دقیقه زمان نیاز خواهد داشت بنابراین شروع سنتز DNA قبل از تقسیم سلولی خواهد بود. چنگال‌های در حال رشد متعددی ممکن است در سلول قبل از تشکیل سپتوم کامل و تقسیم سلولی به وجود آیند. سلول‌های دختری Born Pregnant هستند.

صورت گرفته را برطرف کند. در طی فاز تصاعدی رشد (Log-phase) در محیط غنی در بسیاری از موارد تکثیر کروموزومی قبل از تقسیم سلولی رخ می‌دهد. این فرایند یک سری از حباب‌های تو در تو از کروموزوم‌های دختری جدید تولید می‌کند که هر کدام همراه با چنگال‌های رشد متعلق به سنتز DNA جدید هستند. پلیمراز روی رشته DNA حرکت می‌کند و در هر یک از موقعیت‌ها، نوکلئوتید مناسب را (مکمل) قرار می‌دهد. همانندسازی زمانی کامل می‌شود که دو چنگال همانند سازی به اندازه ۱۸۰ درجه از مبداء دور شده باشند. در فرایند تکثیر DNA پیچش‌های زیادی در کروموزوم حلقوی ایجاد می‌شود که توسط توپوایزومرازها (Topoisomerases) (مانند گیراز (Gyrase)) برطرف می‌شوند. این آنزیم در DNA فراپیچش (Supercoil) ایجاد می‌کند. توپوایزومرازها برای باکتری ضروری هستند و هدف آنتی بیوتیک‌های فلورو کینولون می‌باشند.



شکل ۸-۱۰. تقسیم سلولی باکتریایی. تکثیر نیاز به توسعه دیواره سلولی و تکثیر کروموزوم و تشکیل سپتوم دارد. اتصال غشایی DNA هر رشته دختری را به درون سلول جدید می‌کشد.

رشد باکتریایی

تکثیر باکتریایی فرایندی هماهنگ است که در طی آن دو سلول دختر مشابه ایجاد می‌شود. برای اینکه رشد اتفاق بیافتد به متابولیت‌های کافی برای حمایت از سنتز اجزای باکتریایی و به ویژه نوکلئوتیدها جهت سنتز DNA نیاز است. یک آبشاری از رویدادهای تنظیمی (سنتز پروتئین‌های کلیدی و RNA) بسیار شبیه به یک شمارش معکوس مرکز فضایی کندی (Kennedy) برای آغاز چرخه تکثیر باید طبق برنامه‌ریزی رخ دهد. *بنابراین هنگامی که سنتز DNA آغاز می‌شود حتی اگر تمام مواد غذایی موجود در محیط را مصرف کنند DNA باید کامل شود.*

تکثیر کروموزوم در غشاء آغاز می‌شود و هر کروموزوم دختری به بخش متفاوتی در غشاء متصل می‌شود. سنتز *پپتیدوگلیکان و غشاء سلولی و تقسیم سلولی مرتبط با همدیگر می‌باشند طوری که ممانعت از سنتز پپتیدوگلیکان از تقسیم سلولی جلوگیری می‌کند.* همچنان که غشاء باکتری رشد می‌کند، کروموزوم‌های دختری از هم جدا می‌شوند. آغاز همانندسازی کروموزوم فرایند تقسیم سلولی

را آغاز می‌کند که توسط شروع تشکیل سپتوم بین دو سلول دختر قابل رؤیت است (شکل ۸–۱۰ و همچنین فصل ۹ را ببینید). شروع مجدد همانندسازی کروموزوم‌ها ممکن است حتی قبل از کامل شدن همانندسازی قبلی و یا تقسیم سلولی رخ دهد.

کاهش متابولیت‌ها (گرسنگی (Starvation)) و یا تولید فرآورده‌های فرعی سمی (مانند اتانول (Ethanol)) سبب تولید هشدار دهنده‌های (Alarmones) شیمیایی می‌شود که منجر به توقف سنتز می‌گردد ولی فرایند تخریبی همچنان ادامه می‌یابد. علی رغم اینکه سنتز DNA در چنین شرایطی اثر زیان‌آوری دارد ولی تکمیل همانندسازی همه کروموزوم‌ها ادامه می‌یابد. ریبوزوم‌ها تجزیه می‌شوند و پیش‌سازهای داکسی ریبونوکلئوتیدها و پپتیدوگلیکان و پروتئین‌ها نیز برای تهیه متابولیت‌ها تجزیه می‌شوند و سلول چروکیده می‌شود. ممکن است تشکیل سپتوم آغاز شود ولی تقسیم سلولی رخ ندهد. بسیاری از سلول‌ها می‌میرند. سیگنال‌های مشابهی ممکن است در گونه‌هایی که توانایی ایجاد اسپور را دارند فرآیند اسپورولاسیون (Sporulation) را شروع کنند (فصل ۹ را ببینید) برای برخی گونه‌های باکتریایی، گرسنگی سبب تحریک برداشت DNA بیگانه (ترانسفورماسیون) می‌شود که ممکن است روش‌های چالش زنده ماندن را کد نماید.

دینامیک‌های جمعیت

هنگامی که باکتری‌ها به محیط جدید اضافه می‌شوند قبل از شروع تکثیر به زمانی جهت تطابق با محیط جدید نیاز دارند (شکل ۹–۱۰) این فاصله زمانی، فاز تاخیری (Lag Phase) نامیده می شود. در طی فاز لگاریتمی یا تصاعدی (Logarithmic (log) or Expotential Phase) باکتری‌ها رشد می‌کنند و بنابر زمان دو برابر شدن (Doubling Time) خاص هر سویه باکتری و شرایط موجود تقسیم می‌شوند. تعداد باکتری‌ها تا 2^n افزایش خواهد یافت که n تعداد تقسیم‌هایی (دو برابر شدن) است که باکتری انجام داده است. متابولیت‌های موجود در کشت در نهایت تمام می‌شود یا یک ماده سمی در محیط تجمع می‌یابد که باعث توقف رشد باکتری‌ها می‌گردد و باکتری‌ها وارد فاز سکون (Stationary Phase) و به دنبال آن فاز مرگ (Death Phase) می‌شوند. در طی فاز مرگ برخی باکتری‌ها تقسیم شدن را متوقف می‌کنند، اما زنده باقی می‌مانند و اغلب به آنتی‌بیوتیک‌ها حساس نیستند.

ژنتیک باکتریایی

جهش، ترمیم و نوترکیبی

تکثیر صحیح DNA برای حیات باکتری‌ها مهم است، ولی به هر حال اشتباهات و آسیب تصادفی به DNA رخ می‌دهد. علی رغم سیستم‌های ترمیم DNA کارآمد، امّا جهش‌ها و تغییرات DNA باز هم اتفاق می‌افتد. اغلب این جهش‌ها یا اثر اندکی روی باکتری‌ها دارند یا زیان‌آور هستند، اما بعضی از جهش‌ها ممکن است یک مزیت انتخابی جهت بقاء باکتری در تقابل با محیط، میزبان یا درمان آنتی بیوتیکی را به ارمغان آورند.

جهش‌ها و نتایج آن‌ها

جهش (Mutation) به معنی هرگونه تغییر در توالی باز DNA است. تغییر در یک باز می‌تواند منجر به ترانزیشن (Transition) شود که در آن یک پورین (Purine) با پورین دیگری یا یک پیریمیدین (Pyrimidine) با پیریمیدین دیگری تعویض می‌شود. حالت دیگری که ممکن است رخ دهد حالت ترانسورژن (Transversion) است که در آن به عنوان مثال یک پورین با یک پیریمیدین جایگزین می‌شود برعکس این حالت نیز امکان پذیر است. جهش خاموش (Silent Mutation) تغییری در سطح DNA است که منجر به هیچ نوع تغییر اسید آمینه در پروتئین کد شده نمی‌شود. از آنجایی که بیش از یک کدون ممکن است یک اسید آمینه را رمزدهی کنند این نوع از جهش رخ می‌دهد. جهش با معنی اشتباه (Missense Mutation) منجر به وارد شدن اسید آمینه متفاوت در پروتئین می‌شود، اما اگر این اسید آمینه جدید خصوصیاتی مشابه اسید آمینه قبلی داشته باشد ممکن است یک جهش محافظت شده (Conservative Mutation) باشد (مانند جایگزین شدن والین به جای آلانین). در جهش بی‌معنی (Nonsense Mutation) کدونی که یک اسیدآمینه را کد می‌کند به کدون خاتمه (Stop Codon) (مانند TAG [تیمیدین آدنین–

گوانین]) تبدیل می‌شود که باعث جدا شدن ریبوزوم از mRNA و به پایان رسیدن سنتز پروتئین قبل از تکمیل آن می‌شود. جهش‌های شرطی (Conditional Mutations) از قبیل جهش‌های حساس به دما (Temperature-sensitive Mutations) ممکن است منجر به جهش محافظت شده (Conservative Mutation) گردند که ساختار یا عملکرد یک پروتئین با اهمیت را در دماهای افزایش یافته تغییر می‌دهند.

بیشتر تغییرات چشم‌گیر زمانی رخ می‌دهد که بازهای متعددی درگیر شوند. ورود (Insertion) یا حذف (Deletion) چند باز به شرطی که تعداد آن ضریبی از ۳ نباشد منجر به جهش تغییر قالب (Frameshift Mutation) می‌شود. در نتیجه آن تغییر قالب خواندن (Reading Frame) رخ می‌دهد که معمولاً منجر به تولید پپتید فاقد کارآیی (Useless Peptide) و کوتاه سازی پیش از موعد پروتئین می‌گردد. جهش‌های خنثی (Null Mutations) که عملکرد ژن را کاملاً از بین می‌برند و به دنبال الحاق گسترده (Extensive Insertion)، حذف (Deletion) یا نوآرایی عمده ساختار کروموزومی (Gross Rearrangement of the Chromosome Structure) به وجود می‌آیند. ورود توالی‌های بلند DNA (چندین هزار جفت) توسط نوترکیبی (Recombination)، به وسیله جابجایی (Transposition) یا در طی مهندسی ژنتیک می‌توانند بواسطه جدا نمودن قسمت‌هایی از ژن و غیر فعال شدن ژن، منجر به جهش‌های خنثی شوند.

تعداد زیادی از جهش‌ها به طور خود به خود در طبیعت رخ می‌دهد (مثلاً در اثر اشتباهات پلیمراز)، با این وجود، عوامل فیزیکی و شیمیایی نیز می‌توانند جهش‌ها را القاء کنند. از جمله عوامل فیزیکی که باعث القاء جهش در باکتری‌ها می‌شوند عبارتند از: گرما که باعث دآمیناسیون نوکلئوتیدها (Deamination of Nucleotides) می‌شود، اشعه ماوراء بنفش که سبب تشکیل دایمر پیریمیدین (Pyrimidine Dimer) می‌شود و اشعه یونیزاسیون (Ionizing Radiation) مانند اشعه‌های ایکس (X-rays) که رادیکال‌های هیدروکسیل بسیار فعال (very Reactive Hydroxyl Radicals) تولید کرده که ممکن است منجر به باز شدن حلقه باز آلی یا شکستن یک یا دو رشته در DNA گردند.

موتاژن‌های شیمیایی (Chemical Mutagens) را می‌توان در سه گروه دسته‌بندی کرد: آنالوگ‌های نوکلئوتید-باز (Nucleotide-base Analogues) باعث جفت شدن اشتباه و خطاهای فراوان در تکثیر DNA می‌شوند. برای مثال ورود ۵-برمواوراسیل (5-bromouracil) به جای تیمیدین در DNA اجازه می‌دهد باز به جای آدنین با گوانین (Guanine) جفت شود و در نتیجه منجر به تغییر جفت باز T-A به جفت باز G-C می‌گردد. موتاژن‌های تغییر قالب (Frameshift Mutagens) نظیر ملکول‌های چند حلقه ای مسطح مانند اتیدیوم بروماید (Ethidium Bromide) یا مشتقات آکریدین (Acridine Derivatives) در بین بازها وارد می‌شوند (یا جا می‌گیرند) و در نتیجه آن‌ها در دو رشته مارپیچی، توده ایجاد می‌کنند. این عوامل فاصله میان جفت بازها را افزایش می‌دهند در نتیجه سبب اضافه یا حذف شدن یک باز و ایجاد اشتباهات فراوان در طی تکثیر DNA می‌شوند. مواد شیمیایی فعال‌کننده DNA (DNA-reactive Chemicals) به طور مستقیم روی DNA عمل می‌کنند و ساختار شیمیایی باز را تغییر می‌دهند. این مواد شامل اسید نیترو (Nitrous Acid [HNO_2]) و عوامل آلکیله کننده (Alkylating Agents) مانند نیتروزو گوانیدین (Nitrosoguanidine) و اتیل متان سولفونات (Ethyl Methane Sulfonate) که می‌توانند گروه‌های اتیل (ethyl) یا متیل (methyl) را به حلقه‌های بازها در DNA اضافه کنند، می‌باشند. بازهای تغییر یافته ممکن است به طور غیر طبیعی جفت شوند یا اصلا جفت نشوند. این آسیب ممکن است همچنین باعث جدا شدن باز از اسکلت DNA شود.

مکانیسم‌های ترمیم DNA (Repair Mechanisms of DNA)

تعدادی مکانیسم‌های ترمیم در باکتری‌ها وجود دارند که آسیب‌های وارده به DNA را به حداقل می‌رسانند. این مکانیسم‌ها را می‌توان به پنج گروه زیر تقسیم کرد:

(۱) ترمیم مستقیم DNA (Direct DNA Repair) در واقع برداشت آنزیمی (Enzymatic Removal) آسیب ایجاد شده از قبیل دایمرهای پیریمیدین یا بازهای آلکیله شده می‌باشد.

(۲) ترمیم برشی (Excision Repair) روشی است که

در طی آن قطعه DNA آسیب دیده برش داده می‌شود و به دنبال آن سنتز رشته DNA جدید صورت می‌پذیرد. دو نوع از مکانیسم‌های ترمیم برشی شامل عمومی (Generalized) و اختصاصی (Specialized) وجود دارد.

(۳) نوترکیبی یا ترمیم پس از تکثیر (Recombination or Postrepliation Repair) روشی است که در آن بخش اشتباه یا آسیب دیده DNA با توالی‌های مشابه یا همانند که ممکن است در طی تکثیر ارائه شده باشند یا روی DNA خارج کروموزومی وجود داشته باشند جایگزین می‌شود.

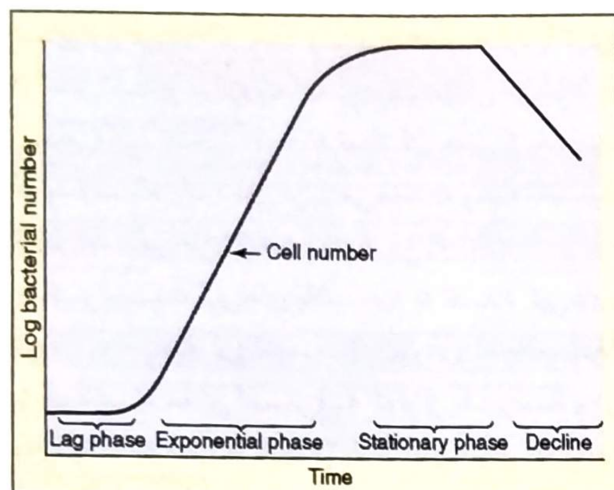
(۴) پاسخ SOS (SOS Respose) روشی است که در آن تعداد زیادی از ژن‌ها (تقریبا ۱۵ ژن) پس از آسیب به DNA یا اختلال در تکثیر DNA القاء می‌شوند تا نوترکیبی یا ترمیم مستعد خطا را پیش ببرند.

(۵) ترمیم مستعد خطا (Erorr-prone Repair) آخرین راه نجات سلول باکتری قبل از مرگش می‌باشد. در این روش زمانی که یک الگوی DNA (DNA Template) برای انجام ترمیم دقیق در دسترس نیست فضاهای خالی با توالی تصادفی (Random Sequence) پر می‌شوند.

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated proteins (CRISPR/Cas) و سیستم‌های مشابه، کروموزوم باکتریایی را در برابر ورود باکتریوفاژها و پلاسمیدهای بیگانه محافظت می‌کند. سیستم CRISPR توالی‌هایی را مهیا می‌کند که به توالی‌های مشابه در DNA خارجی هیبرید شده و سپس Cas آن DNA را می‌شکند. این مکانیسم برای تهیه اصلاح کننده ژن مورد هدف - توالی با هدف درمان جایگزینی ژن و اصلاح استفاده می‌شود.

تبادل ژن (Gene Exchange) در سلول‌های پروکاریوتی

تعداد زیادی از باکتری‌ها به خصوص تعداد زیادی از گونه‌های باکتریایی بیماریزا دارای DNA ناهمگونی می‌باشند. تبادل DNA بین سلول‌ها امکان تبادل ژن‌ها و خصوصیت آن‌ها را بین باکتری‌ها فراهم می‌کند، بنابراین سویه‌های جدیدی از باکتری تولید می‌شوند. این تبادل ممکن است برای باکتری گیرنده مفید باشد بخصوص اگر DNA تبادل شده مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها را رمزدهی



شکل ۹-۱۰. فازهای رشد باکتریایی. با تلقیح باکتری‌های فاز سکون آغاز می‌شود.

کند. DNA منتقل شده می‌تواند وارد کروموزوم گیرنده شود یا به عنوان یک جزء خارج کروموزومی (پلاسمید) یا ویروس باکتریایی (باکتریوفاژ) در سلول باکتریایی باقی مانده و به عنوان واحد تکثیر شونده مستقل به سلول‌های دختری وارد شود.

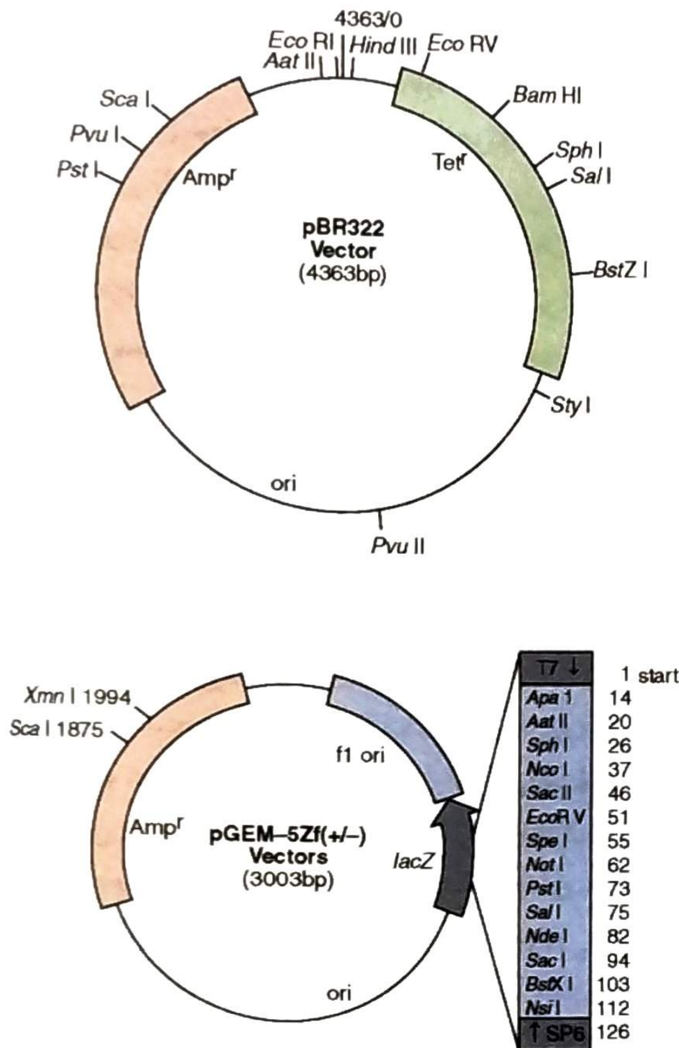
پلاسمیدها (Plasmids) اجزای ژنتیکی کوچکی هستند که مستقل از کروموزوم باکتریایی تکثیر می‌یابند. اغلب پلاسمیدها ملکول‌های DNA حلقوی و دو رشته ای (Circular Double-stranded DNA Molecules) هستند و اندازه آن‌ها از ۱۵۰۰ تا ۴۰۰۰۰۰ جفت باز متغیر است. با این وجود *بورلیا بورگدورفری* (*Borrelia burgdorferi*) عامل اصلی بیماری لایم و *بورلیا هرمسی* (*Borrelia hermsii*) در میان تمام یوباکتری‌ها منحصر به فرد می‌باشند زیرا دارای پلاسمیدهای خطی (Linear Plasmids) می‌باشند. پلاسمیدها، همانند DNA کروموزومی باکتری‌ها، می‌توانند به طور خود به خود تکثیر پیدا کنند و به همین دلیل تحت عنوان رپلیکون‌ها (Replicons) نامیده می‌شوند. برخی از پلاسمیدها مانند پلاسمید F اشریشیاکلی (*E. coli* F Plasmid) اپی زوم (Episomes) می‌باشند به این معنی که می‌توانند وارد کروموزوم میزبان شوند.

پلاسمیدها اطلاعات ژنتیکی را حمل می‌کنند که ممکن است ضروری نباشند، ولی می‌توانند مزیت‌هایی برای باکتری فراهم کنند. به عنوان مثال پلاسمیدها ممکن است مکانیسم‌های ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی، باکتریوسین‌ها (Bacteriocins)، توکسین‌ها، شاخص‌های ویرولانس و

سایر ژن‌هایی را که سبب رشد منحصر به فرد باکتری در مقابل سایر میکروب‌ها یا در درون میزبان می‌شوند را رمزدهی کنند (شکل ۱۰-۱۰). تعداد کپی‌هایی از پلاسمید که به وسیله یک سلول تولید می‌شوند به وسیله پلاسمید خاصی مشخص می‌شود. تعداد کپی (Copy Number) بیانگر نسبت کپی‌های پلاسمید به تعداد کپی‌های کروموزوم است. این نسبت در مواردی که پلاسمیدها بزرگ باشند ممکن است به کمتر از یک برسد و در مواردی که پلاسمیدها کوچکتر باشند به بیشتر از ۵۰ برسد.

پلاسمیدهای بزرگ (۲۰ تا ۱۲۰ کیلو باز (kb)) مانند فاکتور F باروری (Fertility Factor F) که در اشریشیاکلی وجود دارد یا فاکتور انتقال مقاومت (۸۰ کیلو باز) (Resistance Transfer Factor) برای انتقال از یک باکتری به باکتری دیگر از فرایندی به نام کونژوگاسیون (Conjugation) استفاده می‌کنند (مبحث کونژوگاسیون را در قسمت‌های بعدی همین فصل ببینید). این پلاسمیدهای کونژوگه تمام فاکتورهای لازم جهت انتقال خودشان را رمزدهی می‌کنند. سایر پلاسمیدها برای ورود به سلول‌های باکتریایی دیگر از روش‌های دیگری به غیر از کونژوگاسیون از قبیل ترانس داکشن (Transduction) و ترانس فورماسیون (Transformation) استفاده می‌کنند. این اصطلاحات در قسمت‌های بعدی این فصل بحث می‌شوند.

باکتریوفاژها (Bacteriophages) ویروس‌های باکتریایی هستند که ژنوم DNA یا RNA دارند و اغلب توسط یک پوشش پروتئینی محافظت می‌شوند. این عناصر ژنتیکی خارج کروموزومی می‌توانند در خارج از سلول میزبان نیز زنده بمانند و از سلولی به سلول دیگر منتقل شوند. باکتریوفاژها سلول‌های باکتریایی را آلوده می‌کنند و می‌توانند در تعداد زیاد تکثیر شده و سبب از بین رفتن باکتری شوند (عفونت لیتیک (Lytic Infection)) یا در مواردی می‌توانند وارد ژنوم میزبان شوند (Integrate) بدون اینکه سلول میزبان را بکشند (عفونت لیزوژنیک (Lysogenic State)) مانند باکتریوفاژ لامبدا اشریشیاکلی (*E. coli* Bacteriophage Lambda). بعضی از باکتریوفاژهای لیزوژنیک ژن‌های توکسین را حمل می‌کنند (مانند کورینه فاژ بتا (Corynephage Beta) که ژن توکسین



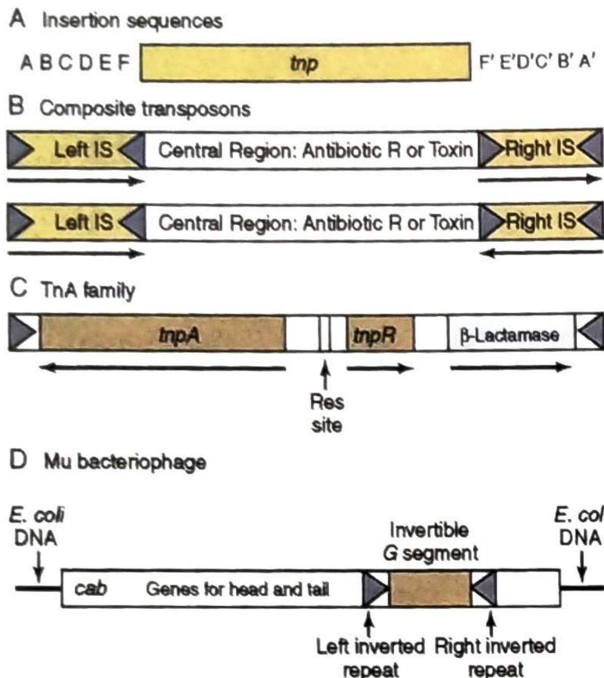
شکل ۱۰-۱۰. پلاسمیدها. پلاسمید pBR322 یکی از پلاسمیدهایی است که برای کلونینگ DNA استفاده می‌شود. این پلاسمید مقاومت به آمپی سیلین (Amp) و تتراسیکلین (Tet) را کد می‌کند و دارای یک محل آغاز همانندسازی (Ori) می‌باشد. جایگاه چندگانه کلونینگ موجود در پلاسمید pGEM-5Zf (+/-) مکان‌های متفاوتی جهت تأثیر آنزیم‌های محدودکننده برای ورود DNA به ژن بتاگالاکتوزیدار (LacZ) را فراهم می‌کند. این DNA توسط پروموترهای باکتریوفاژ وارد می‌شود و امکان بیان مستقیم mRNA توالی کلون شده را فراهم می‌کند.

دیفتری (Diphtheria Toxin) را حمل می‌کند). باکتریوفاژ لامبدا تا زمانی که پروتئین سرکوبگر (Repressor Protein) تولید می‌شود و از جدا شدن فاژ به منظور تکثیر و خارج شدن از سلول جلوگیری می‌کند، لیزوژنیک باقی می‌ماند. آسیب به DNA سلول میزبان توسط اشعه یا به روش‌های دیگری، یا عدم توانایی سلول برای تولید پروتئین رپرسور در واقع سیگنالی است که نشان دهنده این می‌باشد که سلول میزبان ناسالم بوده و بیش از این دیگر مکان مناسبی

برای بارگذاری آزاد (Freeloading) نیست.

ترانسپوزون‌ها (Transposons) (ژن‌های جهنده (Jumping Genes)) عناصر ژنتیکی متحرک (Mobile Genetic Elements) هستند (شکل ۱۱-۱۰) که می‌توانند DNA را در میان یک سلول از یک مکان به مکان دیگر، یا بین ملکول‌های مختلف DNA (مانند پلاسمید به پلاسمید یا پلاسمید به کروموزوم) منتقل کنند. ترانسپوزون‌ها در یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها وجود دارند. ساده‌ترین ترانسپوزون‌ها توالی‌های الحاقی (Insertion Sequences) نام دارند و طول آنها از ۱۵۰ تا ۱۵۰۰ جفت باز متغیر بوده و حاوی توالی‌های تکراری معکوس از ۱۵ تا ۴۰ جفت باز در دو انتها و حداقل اطلاعات لازم جهت انتقال خود می‌باشند (مانند ژن کدکننده ترانسپوزاز (Transposase)). ترانس پوزون‌های مرکب (Complex Transposons) ژن‌های دیگری مانند ژن‌های ایجاد کننده مقاومت در برابر آنتی بیوتیک‌ها را حمل می‌کنند. گاهی اوقات ترانسپوزون‌ها وارد ژن می‌شوند و آن ژن‌ها را غیر فعال می‌کنند. اگر این ورود و غیرفعال‌سازی در ژنی رخ دهد که یک پروتئین ضروری را کد می‌کند، سلول می‌میرد.

برخی از باکتری‌های بیماریزا برای اینکه بیان سیستم فاکتورهای ویرولانس را هماهنگ کنند از مکانیسم مشابه ترانسپوزون (Transposone-like Mechanism) استفاده می‌کنند. ژن‌های مورد نیاز برای این فعالیت ممکن است با هم در جایگاهی به نام جزیره بیماریزایی یا ویرولانس (Pathogenicity or Virulance Island) گروه بندی شوند که توسط توالی‌های متحرک شبه ترانسپوزون (Transposon-like Mobile Elements) احاطه شده‌اند و امکان جابجایی در میان کروموزوم و انتقال به سایر باکتری‌ها را برای آن‌ها فراهم می‌کنند. کل واحد ژنتیکی می‌تواند تحت تأثیر محرک‌های محیطی (مانند pH، دما، تماس با سطح سلول میزبان) قرار گیرد که به عنوان یک راه جهت هماهنگ کردن بیان فرایند پیچیده می‌باشد. به عنوان مثال جزیره SPI-1 *سالمونلا* (SPI-1 island of *Salmonella*) توسط سیگنال‌های محیطی (مانند pH) فعال می‌شود تا ۲۵ ژن برای سیستم ترشحی تیپ III را بیان کند که به سلول اجازه ورود به سلول‌های غیر فاگوسیتی را می‌دهد.



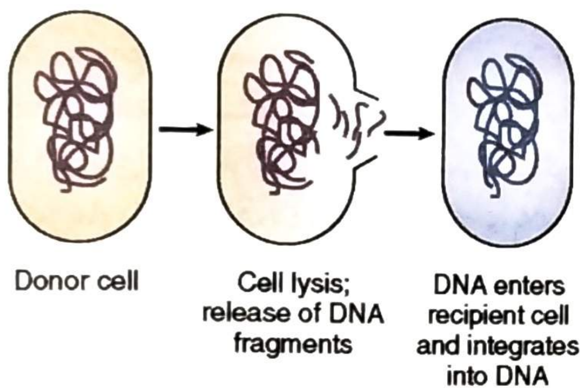
شکل ۱۱-۱۰. ترانسپوزون‌ها. **A**، توالی‌های الحاقی (Insertion Sequences) فقط یک ترانسپوزاز (tnp) را کد می‌کنند و دارای تکرارهای معکوس (از ۱۵ تا ۴۰ جفت باز) در هر دو انتها می‌باشند. **B**، ترانسپوزون‌های مرکب (Composite Transposons) حاوی یک منطقه مرکزی کد کننده مقاومت آنتی بیوتیکی یا توکسین می‌باشند و در دو انتهای آن توالی‌های الحاقی (IS) که می‌تواند به صورت توالی‌های مستقیما تکراری یا معکوس باشند، قرار گرفته است. **C**، Tn3 یکی از اعضای خانواده ترانسپوزون TnA (TnA Transposon Family) می‌باشد. ناحیه مرکزی آن سه ژن را رمزدهی می‌کنند: ترانسپوزاز (tnpA)، رزولواز (tnpR) و بتا لاکتاماز (β-lactamase) که مقاومت نسبت به آمپی سیلین را رمزدهی می‌کند. جایگاه تفکیک پذیری (Resolution Site (Res Site)) در طی فرایند جابجایی تکثیری (Replicative Transposition Process) به کار گرفته می‌شود. این ناحیه مرکزی به وسیله تکرارهای مستقیم ۳۸ جفت باز روی هر دو انتها قرار گرفته است. **D**، ترانسپوزون وابسته به فاژ (Phage-associated Transposon) به وسیله باکتریوفاژ mu (Bacteriophage mu) الگوبرداری می‌شود.

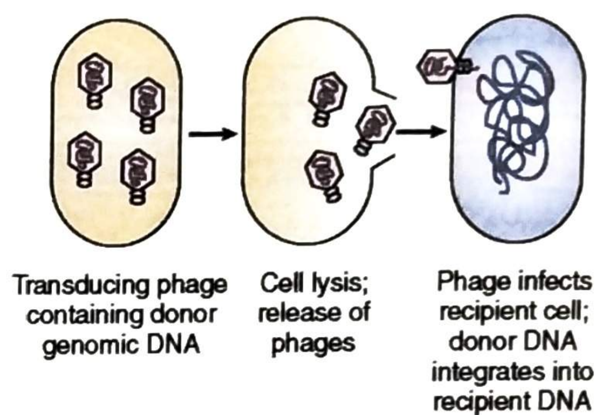
مکانیسم‌های تبادل ژنتیکی بین سلول‌ها

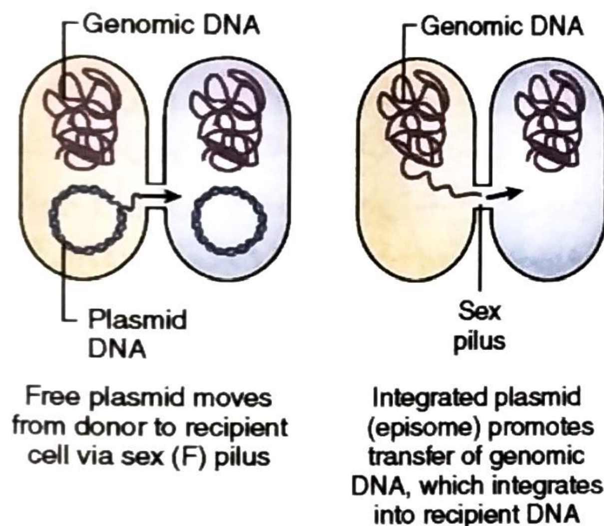
تبادل ماده ژنتیکی بین سلول‌های باکتریایی ممکن است به وسیله یکی از سه مکانیسم زیر رخ دهد (شکل ۱۲-۱۰).

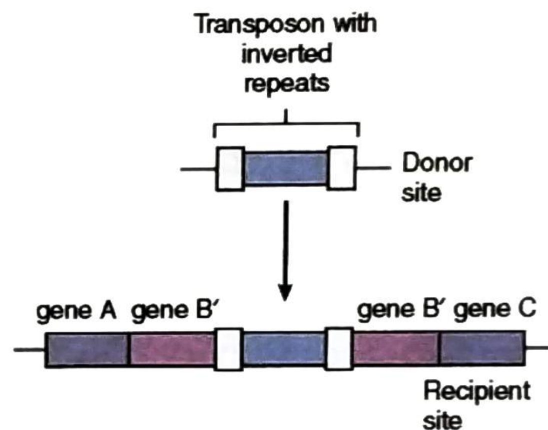
(۱) ترانسفورماسیون (Transfomation) که یک جذب فعال یا وارد شدن DNA خارجی یا بیگانه می‌باشد.

(۲) کونژوگاسیون (Conjugation) که یک جفت









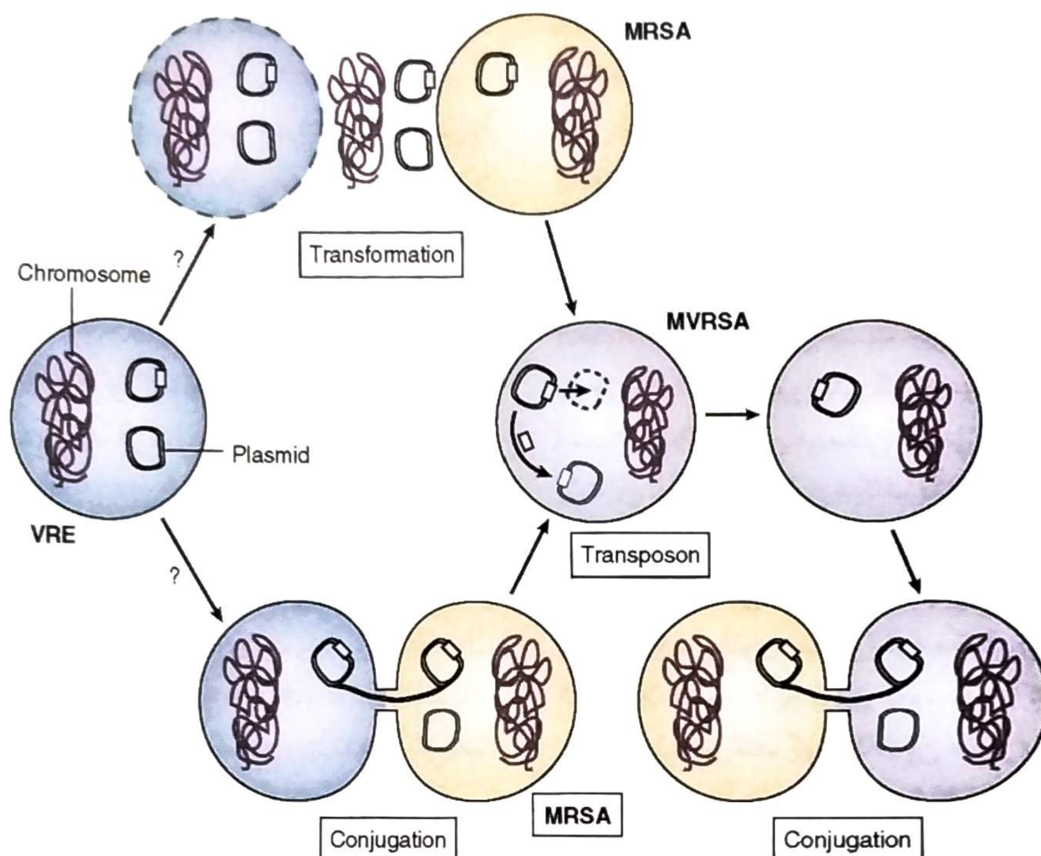
شکل ۱۲-۱۰. مکانیسم انتقال ژنتیکی باکتری.

گیری یا تبادل شبه جنسی اطلاعات ژنتیکی از یک باکتری (دهنده (Donor)) به باکتری دیگر (گیرنده (Recipient)) می‌باشد.

(۳) ترانس داکشن (Transduction) که در آن انتقال اطلاعات ژنتیکی از یک باکتری به باکتری دیگر توسط باکتریوفاژ (Bacteriophage) انجام می‌شود. در داخل یک سلول ترانسپوزون (Transposon) می‌تواند در میان ملکول‌های DNA متفاوتی (مثلا پلاسمید به پلاسمید یا پلاسمید به کروموزوم) جابجا شود. چند تا از این مکانیسم‌ها در به وجود آمدن *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به ونکومایسین نقش دارند (شکل ۱۳-۱۰ و کادر ۲-۱۰)

ترانسفورماسیون (Transformation)

ترانسفورماسیون فرایندی است که در طی آن باکتری‌ها قطعات DNA آزاد را جذب می‌کنند و آن‌ها را به درون ژنوم‌های خود وارد می‌نماید. ترانسفورماسیون اولین مکانیسم انتقال ژنتیکی بود که در باکتری‌ها کشف شد. گریفیت (Griffith) در سال ۱۹۲۸ مشاهده کرد که ویرولانس پنوموکوکوس‌ها به دلیل کپسول پلی ساکاریدی بوده و عصاره‌های باکتری‌های کپسول‌دار تولید کننده کلونی‌های صاف می‌تواند این ویژگی را به باکتری‌های بدون کپسول که به طور طبیعی بصورت کلونی هایی با لبه‌های خشن به نظر می‌رسند، منتقل نمایند. مطالعات گریفیت منجر به این شد که مک لود (MacLeod) و



شکل ۱۳–۱۰. مکانیسم‌های ژنتیکی ایجاد *استافیلوکوکوس اورئوس‌های* مقاوم به متی سیلین و ونکومایسین [MRSA و MVRSA]. انتروکوکوس مقاوم به ونکومایسین ((Vancomycin Resistant Enterococcus (VRE)) (رنگ آبی) حاوی پلاسمیدهایی با مقاومت آنتی بیوتیکی چندگانه و فاکتورهای ویرولانس می‌باشد. در طی عفونت همزمان، استافیلوکوکوس اورئوس مقام به متی سیلین (MRSA) ممکن است پلاسمید مقاومت انتروکوکوسی (Enterococcal Resistance Plasmid (e-plasmid)) را از طریق ترانسفورماسیون (Transformation) (بعد از تخریب سلول انتروکوکوسی و رهایی DNA آن‌ها) و یا به احتمال قوی‌تر توسط کونژوگاسیون (Conjugation) بدست آورد. ترانسپوزون موجود در e-Plasmid که حاوی ژن مقاومت به ونکومایسین (Vancomycin) است از این پلاسمید خارج شده و وارد پلاسمید مقاومت آنتی بیوتیکی چندگانه متعلق به MRSA می‌شود. پلاسمید جدید به آسانی از طریق کونژوگاسیون (Conjugation) وارد سایر باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس می‌شود.

کادر ۲–۱۰ . پیدایش استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به ونکومایسین به وسیله دستکاری‌های ژنتیکی متعدد

تا همین اواخر ونکومایسین آخرین داروی مناسب برای **سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (وابسته به پنی‌سیلین** مانند استافیلوکوکوس اورئوس **مقاوم به متی‌سیلین** [MRSA] بود. استافیلوکوکوس اورئوس **در عفونت مخلوط** با انتروکوکوس فکالیس ژن مقاومت **به ونکومایسین** را دریافت کرده است (شکل ۱۰–۱۰). **ژن مقاومت به ونکومایسین** در درون یک **ترانسپوزون (Tn1546on)** بر روی یک پلاسمید کونژوگه چندمقاومتی **حمل می‌شود.** این پلاسمید احتمالاً از طریق **کونژوگاسیون بین انتروکوکوس فکالیس و استافیلوکوکوس اورئوس** منتقل **می‌گردد.** در روشی دیگر پس از لیز شدن انتروکوکوس فکالیس، باکتری استافیلوکوکوس اورئوس DNA را از طریق **ترانس داکشن** کسب نموده و به وسیله DNA جدید **ترانسفورم** می‌شود. سپس ترانسپوزون از پلاسمید *انتروکوکوس فکالیس* خارج شده و با پلاسمید چندمقاومتی استافیلوکوکوس اورئوس نوترکیب و الحاق می‌گردد و DNA انتروکوکوس فکالیس تخریب می‌شود. در نتیجه پلاسمید حاصله استافیلوکوکوس اورئوس مقاومت در برابر بتالاکتام‌ها، ونکومایسین، تری متوپریم و آنتی‌بیوتیک‌های جنتامایسین/کانامایسین/توبرامایسین و ضدعفونی‌کننده‌های آمونیوم چهارظرفیتی را رمزدهی می‌کند و می‌تواند این مقاومت را از طریق **کونژوگاسیون** به سایر سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس منتقل نماید (برای اطلاعات بیشتر به Weigel در فهرست آخر فصل مراجعه کنید).

مک‌کارتـــی (MacCarty) حدود ۱۵ ســـال بعد DNA را به عنوان عامل ترانسفورماسیون معرفی کنند.

گونه‌های خاصی به طور طبیعی قادرند DNA خارجی را برداشت کنند (این گونه‌ها، گونه‌های مستعد (Competent) نامیـــده می‌شـــوند) کـــه شـــامل هموفیلـــوس آنفلوآنـــزا (*Haemophilus influenzae*)، اســـترپتوکوکوس پنومونیه (*Streptococcus pneumoniae*)، گونه‌هـــای باســـیلوس (*Bacillus* species) و گونه‌هـــای نایســـریا (*Neisseria* species) می‌باشـــند. در انتهـــای مرحله رشـــد لگاریتمی (End of Logarithmic Growth) ایـــن شایســـتگی (Competence) در آن‌ها ایجاد می‌شـــود. اشریشـــیاکلی و اکثـــر باکتری‌های دیگـــر توانایی طبیعی برداشـــت DNA را نشـــان نمی‌دهند و از روش‌های شـــیمیایی (Chemical Methods) یا الکتروپوریشن (Electroporation) (با استفاده از جریان‌های ولتاژ بالا) جهت تسهیل وارد نمودن پلاسمید یا سایر ملکول‌های DNA به آنها استفاده می‌شود.

کونژوگاسیون (Conjugation)

کونژوگاســـیون منجـــر به انتقال یـــک طرفه DNA از یک ســـلول دهنده (یا مذکر (Male)) به یک سلول گیرنده (یـــا مؤنث (Female)) از طریق پیلی جنســـی (Sex Pilus) می‌شود. کونژوگاســـیون در اغلب یوباکتری‌ها (البته نه همه آن‌ها) معمولاً بین اعضای گونه‌های یکسان یا نزدیک به هم رخ می‌دهد ولی ثابت شده است که می‌تواند بین پروکاریوت‌ها و سلول‌های گیاهان، جانوران و قارچ‌ها نیز رخ دهد.

نوع جفت گیری (جنس) سلول بستگی به حضور (مذکر) یا عدم حضور (مؤنث) پلاسمید کونژوگه مانند پلاسمید F (F Plasmid) اشریشـــیاکلی دارد. پلاسمید F بعنوان کونژوگیتیو (Conjugative) نامیده می‌شود زیرا تمام ژن‌های لازم جهت انتقال خودش شـــامل توانایی تولید پیلی جنسی و آغاز سنتز DNA در مبداء انتقال (*OriT*) پلاسمید را دارا می‌باشد. پیلی جنسی نوعی سیستم ترشحی تیپ IV اختصاصی است. وقتی که باکتری دهنده پلاســـمید F خود را منتقل کرد، گیرندگان به سلول‌های مذکر +F (Male F+) تبدیل می‌شوند. اگر یک قطعه از DNA کروموزومی وارد پلاسمید شود یک پلاسمید F پرایم (F Prime (F΄) Plasmid) ایجاد می‌شود. زمانی که به سلول گیرنده منتقل می‌شود این قطعه را نیز به سلول گیرنده منتقل می‌کند و آن را به ســـلول مذکـــر ΄F (F΄Male) تبدیل می‌کند. اگر توالی پلاســـمید F وارد کروموزوم باکتری شود سلول به Hfr (نوترکیبی با فرکانس بالا (High Frequency Recombination)) تبدیل می‌شود.

DNA که توسط کونژوگاسیون انتقال داده می‌شود یک مارپیچ دو رشته‌ای نیســـت بلکه یک ملکول تک رشته‌ای (Single-Stranded) می‌باشـــد. جابجایـــی DNA هنگامی رخ می‌دهد که یک پروتئینی که توســـط پلاسمید کد شده اســـت، متعاقب برش در مکان خاصی در oriT، بخش تک رشته‌ای را ایجاد کند. این شکاف تکثیر به صورت حلقه دوار (Rolling Circle) را آغاز می‌کند و رشته خطی حاصله وارد ســـلول گیرنده می‌شود. DNA تک رشته‌ای منتقل شده در سلول گیرنده حلقوی شده و رشته مکمل آن سنتز می‌شود. انتقال پلاســـمید F به درون کروموزوم باکتری یک سلول Hfr را تولید می‌کند. کونژوگاسیون منجر به انتقال قسمتی از توالی پلاسمید و بخشـــی از DNA کروموزوم باکتریایی می‌شـــود. به دلیل اتصال سست بین دو باکتری جفت‌گیری کننـــده انتقال معمولاً به طور کامل صورت نمی‌گیرد و تنها قطعات کروموزومی که در مجاور پلاســـمید F وارد شـــده، هســـتند منتقل می‌شـــوند. از ایجاد یک وقفه مصنوعی در جفت گیری بین یک Hfr و یک F^- برای تهیه یک نقشـــه ژنتیکی DNA کروموزومی اشریشیاکلی استفاده می‌شود. در چنین نقشـــه‌هایی موقعیت هر ژن بصورت دقیقه (براساس ۱۰۰ دقیقـــه زمان بـــرای انتقال کامل ژنـــوم در ۳۷ درجه ســـانتی‌گراد) بر طبق زمان ورود آن به داخل سلول گیرنده نسبت به یک جایگاه ثابت، عنوان می‌شود.

ترانس داکشن (Transduction)

انتقـــال ژنتیکی توســـط ترانس داکشـــن به واســـطه ویروس‌های باکتریایـــی (باکتریوفاژها) صورت می‌گیرد که برای این منظور قطعات DNA برداشـــته می‌شـــود و درون ذرات باکتریوفاژ، بســـته‌بندی می‌شود. DNA در سلول‌های آلوده شـــده رها می‌شـــود و به ژنوم‌های باکتریایی متصل می‌شـــود. اگر فاژهای مورد نظر ژن‌هـــای خاصی را منتقل کنند (معمـــولاً ژن‌های مجاور مکان ورودشـــان در ژنوم) ترانس داکشن اختصاصی (Specialized) نامیده می‌شود و اگر به دلیل ورود تصادفی DNA میزبان به درون کپسید

فاژ، انتخاب توالی‌ها به صورت تصادفی باشد ترانس داکشن عمومی (Generalized) نامیده می‌شود. برای مثال فاژ P1 (P1 Phage) اشریشیاکلی، نوکلئازی را رمزدهی می‌کند که DNA کروموزومی اشریشیاکلی را تجزیه می‌کند. درصد کمی از ذرات فاژها، قطعات DNA را به درون کپسیدهای خود وارد می‌کنند. DNA دارای کپسول به جای DNA فاژی، به سلول میزبان جدید تزریق می‌شود و می‌تواند با DNA هومولوگ میزبان نوترکیبی (Recombine) انجام دهد. ذرات ترانس داکشن عمومی در تعیین نقشه ژنتیکی (Genetic Mapping) کروموزوم‌های باکتریایی بسیار ارزشمند هستند. دو ژن نزدیک به هم در درون کروموزوم باکتریایی وجود دارند که به احتمال زیاد آنها در قطعه مشابهی از DNA بطور همزمان ترانس داکشن خواهند شد.

نوترکیبی

ورود DNA خارج کروموزومی (بیگانه) به درون کروموزوم از طریق نوترکیبی صورت می‌گیرد. دو نوع نوترکیبی وجود دارد: مشابه (Homologous) و غیر مشابه (Nonhomologous). نوترکیبی هومولوگ (قانونی) (Homologous (Legitimate) Recombination) میان توالی‌های کاملا وابسته DNA رخ می‌دهد و معمولا یک توالی جایگزین توالی دیگری می‌شود. این فرایند به تعدادی از آنزیم‌های تولید شده توسط ژن‌های rec (rec Genes) (در اشرشیاکلی) نیاز دارد. نوترکیبی غیرهمولوگ (غیر قانونی) (Nonhomologous Illegitimate Recombination) بین توالی‌های غیر مشابه DNA رخ می‌دهد و معمولاً الحاق‌ها (Insertions) یا حذف‌ها (Deletions) یا هر دو را ایجاد می‌کند. این فرایند معمولاً به آنزیم‌های نوترکیبی اختصاصی (و بعضی اوقات جایگاه اختصاصی (Site-specific)) از قبیل بسیاری از آنزیم‌های تولید شونده توسط ترانسپوزون‌ها و باکتریوفاژهای لیزوژنیک نیازمند است.

مهندسی ژنتیک

در مهندسی ژنتیک که به عنوان تکنولوژی DNA نوترکیب نیز شناخته می‌شود از تکنیک‌ها و ابزارهایی توسط مهندسان علم ژنتیک باکتریایی جهت خالص سازی، تکثیر، تغییر و بیان توالی‌های ژنی خاص استفاده می‌شود. استفاده از مهندسی ژنتیک و کلونینگ سبب تحول بزرگی در بیولوژی و پزشکی شده است. اجزای اصلی مهندسی ژنتیک عبارتند از:

(۱) ناقلین کلونینگ و بیان (Coloning and Expression Vectors) که می‌توانند برای تحویل توالی‌های DNA به درون باکتری گیرنده و تکثیر توالی‌های مورد نظر استفاده شوند،

(۲) توالی DNA (DNA Sequence) که باید تکثیر شده و بیان شود،

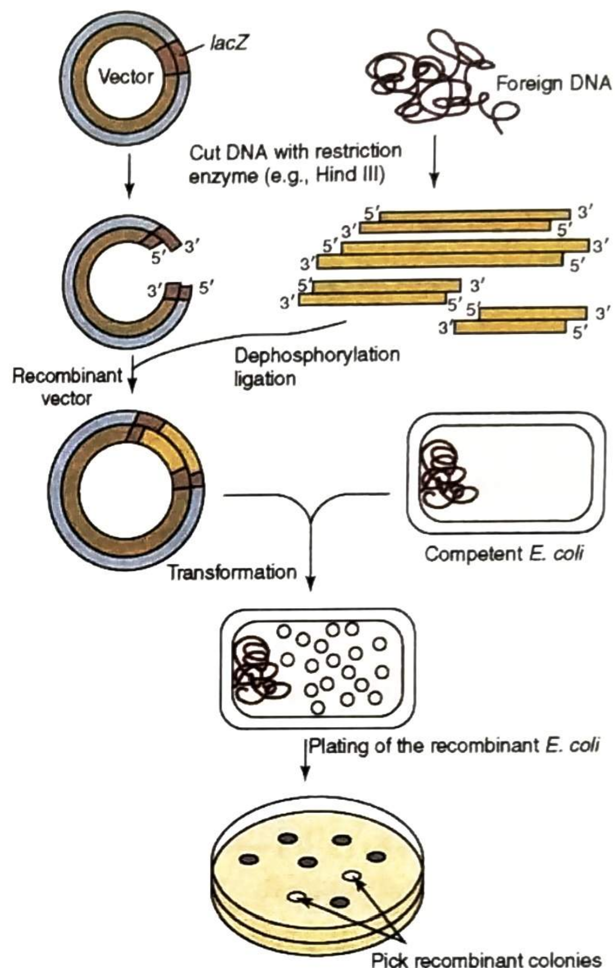
(۳) آنزیم‌ها از قبیل آنزیم‌های برش دهنده (Restriction Enzymes) که برای برش DNA تکثیر شونده در توالی‌های مشخص به کار گرفته می‌شوند (جدول ۱۰-۱) و

(۴) DNA لیگاز (DNA Ligase) به عنوان آنزیمی که قطعه را به ناقل کلونینگ متصل می‌کند.

ناقلین کلونینگ و بیان باید اجازه ورود DNA خارجی به درون خود را بدهند و با این وجود بتوانند باز هم به طور طبیعی در میزبان باکتریایی یا یوکاریوتی تکثیر یابند. اخیرا از انواع ناقلین برای این منظور استفاده می‌شود. ناقلین پلاسمیدی مانند pUC، pBR322 و pGEM برای قطعات DNA تا اندازه ۲۰ کیلو باز استفاده می‌شوند (شکل ۱۴-۱۰)، باکتریوفاژها مانند لامبدا (Lambda) برای قطعات بزرگتر تا اندازه ۲۵ کیلوباز استفاده می‌گردند و ناقلین کاسمید (Cosmid Vectors) که ترکیبی از برخی مزایای پلاسمیدها و فاژها می‌باشد برای قطعات تا ۴۵ کیلوباز استفاده می‌شوند.

اکثر ناقلین کلونینگ (Cloning Vectors) طوری مهندسی شده‌اند که مکانی برای ورود DNA بیگانه، روش‌هایی به منظور انتخاب باکتری‌های حامل هر پلاسمید (مثلاً مقاومت آنتی‌بیوتیکی) و روش‌های تشخیص باکتری‌های حامل پلاسمیدهای دارای DNA الحاق شده، تعبیه شده است. ناقلین بیان (Expression Vectors) دارای توالی‌هایی از DNA هستند که تکثیر آنها را در باکتری و سلول‌های یوکاریوتی و همچنین رونویسی ژن‌ها به mRNA را تسهیل می‌کنند.

DNAهایی که باید کلون شوند را می‌توان از طریق خالص سازی DNA کروموزومی از سلول‌ها، ویروس‌ها و سایر پلاسمیدها و یا از طریق تکثیر انتخابی توالی‌های DNA



شکل ۱۴-۱۰. کلونینگ DNA خارجی در ناقلین. ابتدا ناقل و DNA خارجی توسط آنزیم برش دهنده برش داده می‌شوند. ورود DNA خارجی به درون ژن *lacZ* ژن بتاگالاکتوزیداز را غیرفعال کرده و امکان انتخاب را فراهم می‌کند. ناقل بعد از آن با استفاده از DNA لیگاز باکتریوفاژ T4 (Bacteriophage T4 DNA Ligase) به DNA خارجی متصل می‌شود. ناقل‌های نوترکیب به سلول اشرشیاکلی مستعد منتقل می‌شوند. سلول‌های نوترکیب اشرشیاکلی در آگار حاوی آنتی بیوتیک، یک القاءگر اوپرون *lac* و سوبسترای کروموفور قرار می‌گیرند. سلول‌های دارای پلاسمید اما فاقد ژن مورد نظر به رنگ آبی در می‌آیند. سلول‌های دارای پلاسمید واجد ژن مورد نظر سفید باقی می‌مانند.

توسط تکنیک‌هایی به نام واکنش زنجیره پلیمراز (PCR) به دست آورد (PCR در فصل ۵ توضیح داده شده است). ناقلین و DNA خارجی توسط آنزیم‌های برش دهنده، برش داده می‌شوند (شکل ۱۴-۱۰). آنزیم‌های برش دهنده، توالی پالیندرومی (Palindromic Sequence) خاصی را شناسایی کرده و برش متناوب می‌دهند که انتهای چسبیده یا برش کور ایجاد می‌نمایند و در نتیجه ایجاد انتهاهای کور می‌کنند (جدول ۱-۱۰ را ببینید). اغلب ناقلین کلونینگ دارای

جدول ۱-۱۰. آنزیم‌های برش دهنده رایج مورد استفاده در بیولوژی ملکولی.

Microorganism	Enzyme	Recognition Site
Acinetobacter calcoaceticus	*Acc* I	fx1
Bacillus amyloliquefaciens H	*Bam* HI	fx2
Escherichia coli RY13	*Eco* RI	fx3
Haemophilus influenzae Rd	*Hind* III	fx4
H. influenzae serotype c, 1160	*Hinc* II	fx5
Providencia stuartii 164	*Pst* I	fx6
Serratia marcescens	*Sma* I	fx7
Staphylococcus aureus 3A	*Sau* 3AI	fx8
Xanthomonas malvacearum	*Xma* I	fx9

توالی‌هایی هستند که جایگاه چندگانه کلونینگ (Multiple Cloning Site) نامیده می‌شوند و توسط تعداد زیادی از آنزیم‌های برش دهنده، برش داده می‌شوند. الحاق ناقل به قطعات DNA منجر به تولید ملکولی شده که DNA نوترکیب (Recombinant DNA) نامیده می‌شود و می‌تواند توالی وارد شده را تکثیر کند. تعداد کل ناقلین نوترکیب که در طی کلونینگ تمام قطعاتی که از برش DNA کروموزومی بوجود آمده‌اند را کتابخانه ژنومیک (Genomic Library) می‌نامند زیرا باید از هر ژن یک نمونه در این کتابخانه وجود داشته باشد. روش دیگری جهت کلونینگ ژن یک پروتئین، تبدیل mRNA پروتئین به DNA با استفاده از یک آنزیم رتروویروسی به نام ترانس کریپتاز معکوس (Reverse Transcriptase) (DNA پلیمراز وابسته به RNA (RNA-dependent DNA Polymerase)) جهت تولید DNA مکمل (cDNA) می‌باشد. کتابخانه cDNA دارای ژن‌هایی است که به عنوان mRNA در سلول خاصی بیان می‌شوند.

سپس DNA نوترکیب به درون یک میزبان باکتریایی، معمولا اشریشیاکلی، وارد می‌شود و باکتری‌های حاوی پلاسمید از طریق مقاومت به آنتی بیوتیک (مثلا مقاومت به آمپی سیلین) انتخاب می‌شوند. سپس کتابخانه را می‌توان به منظور پیدا کردن کلون اشرشیاکلی حاوی قطعه DNA مورد نظر، بررسی کرد. تکنیک‌های غربالگری متنوعی را می‌توان برای شناسایی باکتری حاوی DNA نوترکیب مناسب، استفاده کرد. جایگاه چندگانه کلونینگ مورد استفاده برای ورود DNA خارجی اغلب قسمتی از ژن *lacZ* در اوپرون *lac* می‌باشد. ورود DNA خارجی به درون ژن *lacZ* این ژن را غیر فعال کرده (اغلب شبیه ترانسپوزون عمل می‌کند) و

از سنتز بتاگالاکتوزیداز (β-galactosidase) تحت هدایت **پلاسمید** در سلول گیرنده جلوگیری می‌کند که همین امر منجر به ایجاد کلنی‌های سفید رنگ به جای کلنی‌های آبی رنگ می‌شود در صورتی که اگر بتاگالاکتوزیداز وجود داشت می‌توانست کروموفور (Chromophore) را بشکند و رنگ آبی ایجاد کند.

مهندسی ژنتیک برای جداسازی و بیان ژن‌های پروتئین‌های مفید مانند انسولین، اینترفرون، هورمون‌های رشد و اینترلوکین در باکتری‌ها، مخمرها یا حتی سلول‌های حشرات، به کار گرفته می‌شود. مقادیر زیاد از ایمونوژن‌های خالص برای واکسن را می‌توان بدون کار کردن با ارگانیسم‌های بیماریزا تولید کرد.

تولید واکسن علیه ویروس هپاتیت B اولین موفقیت در واکسن‌های DNA نوترکیب است که از نظر سازمان غذا و دارو آمریکا، مجاز شمرده شده است. آنتی ژن سطحی هپاتیت B توسط مخمری به نام ساکارومایسس سرویسیه (*Saccharomyces cerevisiae*) تولید می‌شود. شاید در آینده کافی باشد که فقط DNA پلاسمیدی را که می‌تواند ایمونوژن مورد نظر را بیان کند (واکسن DNA) را وارد بدن فرد کرد و اجازه داد تا سلول‌های میزبان ایمونوژن را بیان کنند و پاسخ ایمنی ایجاد شود. تکنولوژی DNA نوترکیب همچنین برای تشخیص آزمایشگاهی، پزشکی قانونی، کشاورزی و بسیاری از رشته‌های دیگر نیز ضروری شده است.

سوال‌ها

۱. به ازای هر مول گلوگز در گلیکولیز، چرخه TCA و انتقال الکترون چند مول ATP تولید می‌شود؟ کدامیک از این مسیرها در شرایط هوازی و کدامیک در شرایط بی‌هوازی رخ می‌دهد؟ کدامیک از همه کارآمدتر است؟

۲. کدام یک از محصولات تخمیر بی‌هوازی می‌تواند برای بافت میزبان (انسان) زیان آور باشد (مثلا کلستریدیوم پرفرنجنس)؟

۳. اگر تعداد باکتری در طی فاز لگاریتمی رشد با فرمول: $N_t=N_0\times 2^{t/d}$ محاسبه شود، در صورتیکه Nt تعداد باکتری بعد از زمان (t) باشد و t/d زمان موردنظر، تقسیم بر زمان دو برابر شدن و N_0 تعداد باکتری‌های اولیه باشد، اگر زمان دوبرابر شدن ۲۰ دقیقه باشد و تعداد اولیه باکتری ۱۰۰۰ عدد باشد چه تعداد باکتری بعد از ۴ ساعت خواهیم داشت؟

۴. ویژگی‌های عمده پلاسمید چیست؟

۵. دو مکانیسم تنظیم بیان ژن را در باکتری‌ها نام برده و مثال‌های اختصاصی بزنید.

۶. کدام موتاسیون روی DNA اثر می‌گذارد و عوامل ایجاد کننده چنین موتاسیونی چه چیزی هستند؟

۷. کدام مکانیسم در باکتری‌ها برای تبادل ژنتیکی استفاده می‌شود؟ به طور خلاصه هر مکانیسم را شرح دهید.

۸. در ارتباط با کاربردهای بیوتکنولوژی ملکولی در پزشکی شامل مشارکت‌ها و استفاده در تشخیص توضیح دهید؟

پاسخ‌ها

۱. *گلیکولیز:* در طی تخمیر هر مول گلوکز، ۲ مول ATP و ۲ مول NADH تولید می‌کند. تبدیل پیروات به استیل کوآ منجر به تولید ۲ مول دیگر NADH می‌شود.
TCA: دو مول GTP (معادل ATP)، دو مول FADH2 و ۶ مول NADH تولید می‌کند که NADH و FADH2 در سیستم انتقال الکترون وارد می‌شوند.
انتقال الکترون: ۲ عدد FADH2 (۴ عدد ATP)، ۶ عدد NADH (۱۸ عدد ATP) و ۲ GTP (معادل ۲ATP) در چرخه TCA به اضافه ۲ عدد NADH (۶ عدد ATP) طی تبدیل پیرووات به استیل کوآ با هم جمع می‌شوند و جمعاً ۳۸ عدد ATP به دست می‌آید.
شرایط بی‌هوازی: گلیکولیز در طی یک پروسه‌ای به نام تخمیر بدون تنفس رخ می‌دهد که یک پروسه کارآمدی نیست. تنفس بی‌هوازی می‌تواند با گیرنده‌های الکترون غیر از اکسیژن رخ دهد اما محصول ATP برای هر الکترونی که به درون زنجیره انتقال الکترون وارد می‌شود برای این گیرنده‌های الکترون کم است.
شرایط هوازی: در شرایط هوازی گلیکولیز، چرخه TCA

پاسخ‌ها (ادامه)

و انتقال الکترون رخ می‌دهد. این کارآمدترین پروسه جهت تبدیل گلوکز به انرژی است.

۲. تخمیر بی‌هوازی، اسید، CO_2 و گاهی متان تولید می‌کند. اثر زیان‌آور این فعالیت‌ها در گانگرن گازی دیده می‌شود.

۳. $Nt= 1000\times2^{480min/20min}$

$Nt= 1000\times2^{24}$

$Nt= 1000\times16777216$

۴. پلاسمید، یک DNA حلقوی خارج کروموزومی با یک مبدأ تکثیر می‌باشد و اغلب حاوی ژن‌های آنتی‌بیوتیکی، ژن‌های مربوط به متابولیسم ملکول‌های غیرطبیعی (مانند *پسودوموناس*) و فاکتورهای ویرولانس است.

۵. *سرکوب:* یک سرکوبگر به یک محل روی اپرون *Lac* متصل می‌شود و از بیان ژن جلوگیری می‌کند مگر در صورتی که لاکتوز در محل وجود داشته باشد. اتصال لاکتوز به سرکوبگر باعث جدا شدن سرکوبگر از DNA و بیان ژن می‌شود.

القاء (induction):CAP| به cAMP متصل می‌شود و کمپلکسی را ایجاد می‌کند که بیان ژن را افزایش می‌دهد. cAMP زمانی ایجاد می‌شود که سطح گلوکز پایین باشد و این مسئله دلالت بر یک مشکل متابولیکی دارد. این روند بیان اپرون لاکتوز را در حضور گالاکتوز افزایش می‌دهد.

تضعیف *(Attenuation)*: ترجمه یک پروتئین می‌تواند ژن‌های رونویسی را کنترل کند زیرا غشای هسته‌ای وجود ندارد که این فرایندها را از هم جدا کند. میزان تریپتوفان در سلول، سرعت سنتز mRNA و پپتید را تعیین می‌کند. میزان تریپتوفان تعیین می‌کند که آیا mRNA ساختمان سنجاق سر را ایجاد کند یا نه. لوپ سنجاق سر رونویسی را متوقف می‌کند.

۶. انواع جهش‌ها عبارتند از:

- Transition: پورین D پورین
- Transversion: پورین D پریمیدین
- Missense: تغییر در اسید آمینه پروتئین
- بی‌معنی (Nonsense): تغییر کدون به کدون خاتمه
- تغییر قالب (Frameshift): ورود یا حذف یک یا دو نوکلئوتید و تخریب خواندن کدون‌های سه‌تایی نوکلئوتیدی.
- خنثی (Null): تخریب پروتئین‌های عملکردی (همانند جهش بی‌معنی و تغییر قالب)

عوامل ایجادکننده موتاسیون عبارتند از:

- مواد شیمیایی واکنش‌دهنده با DNA (DNA-reactive chemical): تغییر شیمیایی بازهای نوکلئوتیدی
- موتاژن‌های ایجادکننده جهش تغییر قالب: ملکول‌ها (اتیدیوم برومایید) در درون DNA قرار می‌گیرند و در اتصال بازهای DNA به هم در مارپیچ دو رشته‌ای اختلال ایجاد می‌کنند.
- آنالوگ بازهای نوکلئوتیدی: باعث اشتباه خوانده شدن ژن می‌شوند.
- اشعه‌دهی (Radiation): تولید رادیکال‌های آزاد که ساختار شیمیایی بازهای نوکلئوتیدی را تغییر می‌دهند.

نور فرابنفش: باعث ایجاد دایمرتیمین می‌شود.

۷. *ترانسفورماسیون:* به دست آوردن DNA از فضای خارج سلولی، که این DNA جزئی از کروماتین می‌شود.

ترانس داکشن: عفونت توسط باکتریوفاژی که سکانس DNA را از باکتری دیگری به دست آورده است.

کونژوگاسیون: انتقال DNA از طریق پیلی جنسی

ترانسپوزیشن (Transposition): به دست آوردن ترانسپوزون که وارد کروموزوم می‌شود.

۸. مهندسی ژنتیک برای جدا کردن ژن‌های کدکننده هورمون (مانند ژن‌های انسولین و هورمون رشد)، ژن‌های ویروسی برای واکسن (مانند ویروس هپاتیت B)، ژن سیتوکین‌ها (مانند انترفرون α و γ) به کار می‌رود. این ژن‌ها در پلاسمید کلون می‌شوند و در مقادیر بالا تولید می‌شوند. علاوه بر آن، واکسن‌هایی از جنس DNA تولید شده‌اند که در آن‌ها ژن‌ها ویروسی یا سایر ژن‌ها در درون پلاسمیدهایی وارد شده‌اند که می‌تواند در سلول‌های پستانداران بیان شوند. بیان این ژن‌ها و تولید پروتئین در فرد واکسینه‌شده منجر به ایجاد پاسخ ایمنی می‌شود.

فصل ۱۱

مکانیسم‌های بیماریزایی باکتری‌ها

برای باکتری، بدن انسان مجموعه‌ای از زیستگاه‌های محیطی است که گرما، رطوبت و مواد غذایی لازم جهت رشد را فراهم می‌کند. باکتری‌ها دارای صفات ژنتیکی هستند که آن‌ها را قادر به ورود به محیط (تهاجم)، باقی ماندن در زیستگاه (چسبیدن و کلونیزه شدن)، دسترسی یافتن به منابع غذایی (آنزیم‌های تجزیه کننده) یون‌های مجزا (مانند آهن)، و فرار از پاکسازی توسط پاسخ‌های ایمنی و غیرایمنی دفاعی میزبان (مانند کپسول) می‌نمایند. هنگامی که تعداد کافی از باکتری‌ها وجود دارند (کوئوروم)، آنها عملکردهای خود را به منظور تولید کلونی از جمله تشکیل بیوفیلم به جریان می‌اندازند. متأسفانه بسیاری از مکانیسم‌هایی که باکتری‌ها برای بقاء خود استفاده می‌کنند و همچنین محصولات جانبی حاصل از رشد باکتری‌ها (مانند اسیدها، گاز) باعث ایجاد آسیب و مشکلاتی در میزبان انسانی می‌شود. اکثر این صفات، فاکتورهای بیماریزایی (Virulence Factors) هستند که توانایی باکتری را در ایجاد بیماری افزایش می‌دهند (کادر ۱-۱۱). اگرچه اغلب باکتری‌ها از طریق تخریب مستقیم بافتی باعث بیماری شوند اما برخی، توکسین‌هایی را ترشح می‌کنند که می‌توانند از طریق خون در سرتاسر بدن منتشر شده و باعث پاتوژنز گسترده در سیستم شوند.

همه باکتری‌ها یا عفونت‌های باکتریایی، باعث ایجاد بیماری نمی‌شوند با این وجود برخی همیشه باعث بیماری می‌شوند. بدن انسان با میکروب‌های متعددی کلونیزه شده است (فلور طبیعی (Normal Flora)، میکروبیوتا [Microbiota]) که تعداد زیادی از آن‌ها عملکردهای مهمی برای میزبان‌های خود دارند. باکتری‌های فلور طبیعی به هضم غذا و تولید ویتامین‌ها (مانند ویتامین K) کمک می‌کنند و می‌توانند میزبان را در برابر کلونیزاسیون با میکروب‌های بیماریزا حفاظت نمایند و پاسخ ذاتی و ایمنی را فعال کنند. این باکتری‌های درونزا (Endogenous) به طور نرمال در قسمت‌هایی از قبیل مجرای معدی-روده‌ای (GI)، دهان، پوست و مجرای تنفسی فوقانی ساکن هستند که می‌تواند بعنوان خارج از بدن در نظر گرفته شود (شکل ۱-۱۱). هر فرد دارای میکروبیوتا منحصربفرد می‌باشد که توسط فاکتورهای میزبان انتخاب و حفظ شده است و همچنین ترکیب باکتریایی خود را تنظیم می‌نماید. پاسخ ایمنی و ذاتی میزبان با متابولیت‌های خاص و ساختارهای سطحی باکتری‌ها واکنش نشان می‌دهد تا به حفظ میکروبیوتا سالم کمک کرده و میکروب‌های بیماریزا یا نامناسب را حذف نماید. پاسخ‌های شدید به باکتری‌ها سبب ایمونوپاتوژنز شده و ممکن است علت اصلی بیماری (مثلاً سپسیس) باشد. حتی فلور نرمال می‌تواند همراه با اغلب عفونت‌های باکتریایی مسئله‌ساز باشد زیرا در نتیجه آن باکتری‌های فلور نرمال به جایگاه‌های به طور طبیعی استریل وارد شوند.

برخی باکتری‌ها همیشه باعث بیماری می‌شوند زیرا فاکتورهای بیماریزا خود رابیان می‌کنند درحالیکه سویه باکتریایی و اندازه تلقیح انواع دیگر باکتری‌ها ممکن است مکانی که بیماری اتفاق می‌افتد را تعیین نماید. برخی سویه‌ها ممکن است خوش‌خیم بوده و برخی خوش‌خیم نباشند (مثلاً اشرشیاکلی O157/H7 توکسین تولید می‌کند و می‌تواند باعث سندروم اورمی همولیتیک شود). آستانه ایجاد بیماری برای باکتری‌های مختلف متفاوت است (مثلا کمتر از ۲۰۰ شیگلا برای ایجاد شیگلوز لازم است در صورتی که $۱۰^۸$ارگانیسم ویبریو کلرا یا کمپیلوباکتر برای ایجاد عفونت‌های مجرای گوارشی (GI) نیاز است). فاکتورهای میزبان نیز می‌توانند نقش داشته باشند. برای مثال اگر چه

در یک فرد سالم یک میلیون یا بیشتر ارگانیسم سالمونلا برای ایجاد گاستروانتریت لازم است ولی در یک فرد که pH معده آن با آنتی‌اسیدها یا روش‌های دیگر خنثی شده است تنها چند هزار ارگانیسم جهت ایجاد گاستروانتریت مورد نیاز می‌باشد. نقص‌های مادرزادی، وضعیت نقص ایمنی (فصل ۷ را ببینید) و سایر شرایط مرتبط با بیماری، ممکن است حساسیت فرد را به عفونت افزایش دهند.

بسیاری از باکتری‌ها فاکتورهای بیماریزای خود را فقط تحت شرایط خاص بیان می‌کنند و بصورت ژنتیکی بیان خود را هماهنگ می‌نمایند (مثلاً استافیلوکوکوس اورئوس، شکل ۶–۱۰ را ببینید). برای مثال تولید سیستم‌های ترشحی تیپ III (بعداً شرح داده خواهد شد) توسط شیگلا فلکسنری و سالمونلا تایفی موریوم به ترتیب به وسیله فشار اکسیژن و pH تحریک می‌شوند تا از نزدیکی به غشاءهای میزبان مناسب اطمینان حاصل شود. همچنین بیوفیلم تولید شده توسط پسودوموناس وقتی که تعداد کافی باکتری‌های (کوئوروم) تولید کننده میزان کافی از N- آسیل هموسرین لاکتون (AHL) وجود دارند، تحریک می‌شود تا بیان ژن‌های تولید پلی ساکارید آغاز شود. اجزاء موردنیاز برای این ساختارها و سیستم‌های پیچیده در یک جزیره بیماریزایی (Pathogenicity Island) اغلب با هم رمزدهی می‌شوند. جزایر بیماریزایی نواحی ژنتیکی بزرگی هستند که روی کروموزوم یا پلاسمید قرار دارند و حاوی دسته‌ای از ژن‌ها می‌باشند که فاکتورهای بیماریزایی (Virulence Factors) متعددی را رمزدهی می‌کنند و ممکن است برای هماهنگ نمودن بیان ژن ضروری باشند. این ژن‌ها ممکن است توسط یک تحریک، روشن شوند (مانند دمای روده، pH لیزوزوم (Lysosome)). جزیره بیماریزایی معمولاً در درون یک ترانسپوزون (Transposon) قرار گرفته و می‌تواند به صورت یک واحد به مکان‌های مختلف در درون یک کروموزوم یا به سایر باکتری‌ها منتقل شود. برای مثال pH اسیدی وزیکول فاگوسیتی در درون ماکروفاژ جزیره بیماریزایی SPI-2 سالمونلا (SPI-2 Pathogenicity Island of *Salmonella*) را فعال می‌کند. این سبب تحریک تقریباً ۲۵ پروتئین می‌شود که در درون یک دستگاه ملکولی شبه سرنگ (سیستم ترشحی تیپ III) جمع می‌شوند و جهت تسهیل حیات و رشد درون سلولی باکتری پروتئین‌ها به درون سلول میزبان تزریق می‌شوند (شکل ۲–۱۱). سیستم‌های ایمنی و ذاتی میزبان بطور یکپارچه سدهای بدن و نواحی درونی بدن را محافظت می‌کنند. باکتری‌ها روش‌هایی برای فرار از این موانع حفاظتی به کار می‌گیرند تا جایگاه خود را تثبیت نمایند (فلور نرمال) یا حمله نموده و ایجاد عفونت‌های بافت کنند (پاتوژن‌ها). هرچه مدت زمان حضور باکتری در بدن بیشتر باشد تعداد باکتری و توانایی گسترش آن در بدن و پتانسیل ایجاد آسیب بافتی و بیماری توسط باکتری نیز بیشتر می‌شود، برای از بین بردن عفونت پاسخ ایمنی و التهابی شدیدتری از سوی میزبان نیاز است و ایمونوپاتوژنز و شدت بیماری بیشتر می‌باشد. فشارهای انتخابی از جمله درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر داروها، رژیم غذایی و استرس می‌تواند منجر به تغییرات در ترکیبات میکروبیوتا گردد که می‌تواند اجازه رشد بیش از حد باکتری‌های نامناسب (مثلاً کلستریدیوم دیفیسیل که می‌تواند سبب ایجاد کولیت غشاء کاذب شود) و آغاز پاسخ‌های ایمنی نامناسب (مثلاً بیماری روده ملتهب) را بدهد.

باکتری‌های بیماریزای خاص همیشه سبب بیماری می‌شوند زیرا آنها توکسین‌هایی تولید می‌کنند یا دارای مکانیسم‌هایی هستند که رشد آنها را باکتری‌های فرصت‌طلب برای رشد و ایجاد بیماری شدید از مزایای شرایط زمینه‌ای از قبیل تضعیف سیستم ایمنی بهره می‌گیرند. برای مثال پسودوموناس آئروژینوزا قربانیان سوختگی و ریه‌های بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس

کادر ۱–۱۱. مکانیسم‌های بیماریزایی باکتریایی

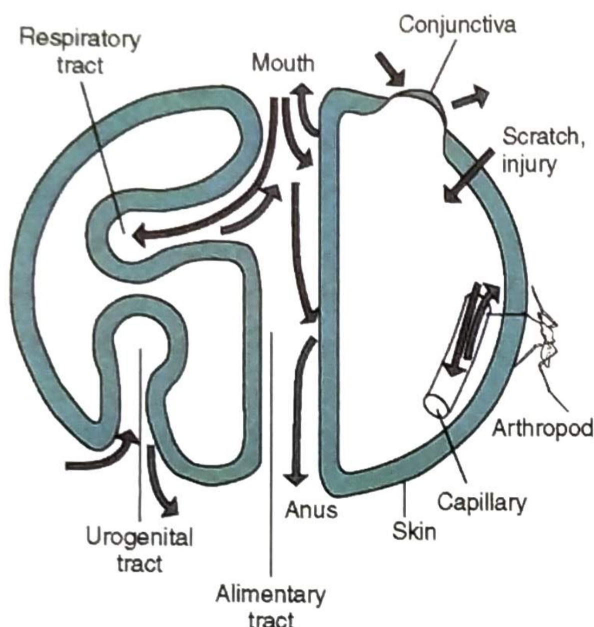
- کپسول و بیوفیلم
- چسبیدن
- تهاجم
- محصولات جانبی رشد (گاز، اسید)
- توکسین‌ها
- آنزیم‌های تجزیه کننده
- پروتئین‌های سایتوتوکسیک
- اندوتوکسین
- سوپر آنتی ژن
- القاء التهاب بیش ازحد
- فرار از پاکسازی توسط سلول‌های فاگوسیت و سیستم ایمنی
- مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها
- رشد درون سلولی

را عفونی می‌کند و بیماران مبتلا به سندروم نقص ایمنی اکتسابی (AIDs) در برابر عفونت ناشی از باکتری‌های دارای رشد درون سلولی از قبیل مایکوباکتریوم‌ها بسیار حساس هستند.

بیماری از آسیب یا از دست رفتن عملکرد بافت یا ارگان ایجاد شده توسط باکتری‌ها همراه با پیامدهای پاسخ‌های ایمنی (التهابی) و ذاتی به عفونت ناشی می‌شود (کادر ۲-۱۱). علائم و نشانه‌های بیماری به وسیله تغییر بافت درگیر مشخص می‌شوند. پاسخ‌های سیستمیک توسط توکسین‌ها و سایتوتوکسین‌های تولید شده در پاسخ به عفونت ایجاد می‌گردند. شدت بیماری بستگی به اهمیت ارگان درگیر و وسعت صدمات ناشی از عفونت دارد. عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی بطور خاص مهم هستند.

ورود به بدن انسان

برای اینکه عفونت ایجاد شود باکتری‌ها باید ابتدا بتوانند وارد بدن شوند (شکل ۱-۱۱)، جدول ۱-۱۱ را ببینید). مکانیسم‌ها و سدهای دفاعی طبیعی (از قبیل پوست، موکوس، اپیتلیوم مژکدار) و ترشحات حاوی مواد ضد باکتریایی (مانند لیزوزیم (Lysozyme) دیفنسین‌ها (Defensins)) ورود به درون بدن را برای باکتری مشکل می‌سازند. با این حال بعضی مواقع این سدها شکسته می‌شوند (مانند بریدگی پوست، تومور یا زخم در دستگاه گوارش) و یک دروازه ورودی برای باکتری‌ها فراهم می‌شود یا ممکن است باکتری‌ها فاکتورهایی داشته باشند



شکل ۱-۱۱. سطوح بدن بعنوان محل‌های عفونت و رها شدن میکروبی. فلش‌های سبز عفونت را نشان می‌دهند، فلش‌های بنفش آزاد شدن را نشان می‌دهند.

که به این سدها صدمه بزنند و به بدن تهاجم یابند. در طی تهاجم، باکتری‌ها می‌توانند به جریان خون یا سایر نقاط در بدن سفر کنند.

پوست یک لایه ضخیم و شاخی، از سلول‌های مرده دارد که بدن را در برابر عفونت محافظت می‌کند. با این وجود ایجاد بریدگی در پوست به صورت تصادفی یا در اثر جراحی یا باز نگهداشتن با کتتر یا دیگر وسایل جراحی مسیری را برای توانایی دسترسی باکتری‌ها به بافت‌های حساس زیرین ایجاد می‌کند. برای مثال *استافیلوکوکوس*

جدول ۱-۱۱. مسیر ورود باکتری‌ها

مسیر	مثال‌ها
گوارش	گونه‌های سالمونلا، گونه‌های شیگلا، یرسینیا انتروکولیتیکا، اشرشیاکلی انتروتوکسیژنیک، گونه‌های ویبریو، گونه‌های کمپیلوباکتر، کلستریدیوم بوتولینوم، باسیلوس سرئوس، گونه‌های لیستریا، گونه‌های بروسلا
تنفس	گونه‌های مایکوباکتریوم، گونه‌های نوکاردیا، مایکوپلاسما پنومونیه، گونه‌های لژیونلا، بوردتلا، کلامیدیا پسیتاسی، کلامیدیا پنومونیه، گونه‌های استرپتوکوکوس
ضربه	کلستریدیوم تتانی، استافیلوکوکوس اورئوس
ورود سوزن آلوده (Needlestick)	استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های پسودوموناس
نیش بندپایان	ریکتزیا، ارلیشیا، کوکسیلا، فرانسیسلا، گونه‌های بورلیا، یرسینیا پستیس
انتقال جنسی	نایسریا گونوره، کلامیدیا تراکوماتیس، ترپونما پالیدوم

اورئوس و *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* که قسمتی از فلور طبیعی پوســت می‌باشند می‌توانند از طریق بریدگی پوست وارد بدن شوند و در افرادی که دارای کتتر مداوم و ابزارهای درون وریدی هستند مشکل اساسی ایجاد کنند.

دهان، بینی، مجاری تنفسی، گوش‌ها، چشم‌ها، مجرای ادراری تناسلی و مقعد راه‌هایی هستند که باکتری‌ها می‌توانند از طریق آن‌ها وارد بدن شــوند. روزنه‌های طبیعی پوست و حفرات مرتبط بدن توسط دفاع‌های طبیعی از قبیل موکوس و اپی‌تلیوم مژکدار که مجاری تنفسی فوقانی را می‌پوشاند، لیزوزیم و ســایر ترشحات ضد میکروبی موجود در اشک و موکوس، اســید و صفرا در مجاری گوارشی (GI) محافظت می‌شوند. با این وجود بسیاری از باکتری‌ها تحت تأثیر این مکانیســم‌های دفاعی قرار نمی‌گیرند یا وســیله‌ای جهت فرار از این مکانیســم‌های دفاعی دارند. برای مثال غشــاء خارجی باکتری‌های گرم منفی این باکتری‌ها را نســبت به اسید، صفرا و لیزوزیم مقاوم‌تر می‌کند. از اینرو، باکتری‌های روده‌ای قادرنــد مجاری گوارشــی را کلونیــزه کنند. یک شکستگی در سدهای طبیعی بدن می‌تواند امکان ورود این باکتری های اندوجنوس را به قسمت‌های استریل بدن مانند صفاق و جریان خون فراهم کرده و ســبب بیماری گردند. برای مثال در یک بیمار، تومور کولون بعد از شناسایی سپتی ســمی (عفونت منتقله از خون (Blood-borne Infection)) ناشــی از باکتری‌هــای روده‌ای، تشــخیص داده شــد.

کادر ۲-۱۱. ایجاد بیماری باکتریایی

۱. بیماری در اثر آسیب ناشی از باکتری و به علاوه عواقب ناشی از پاسخ ایمنی ذاتی و اختصاصی به عفونت ایجاد می‌شود.
۲. علایم و نشــانه‌های بیماری از طریق اهمیت و عملکرد بافت درگیر مشخص می‌شوند.
۳. طول دوره انکوباسیون، زمان مورد نیاز برای باکتری‌ها یا پاسخ میزبان جهت ایجاد آسیب کافی برای آغاز ناراحتی یا ایجاد اختلال در عملکردهای ضروری می‌باشد.

جدول ۲-۱۱. مثال‌هایی از مکانیسم‌های اتصال باکتریایی

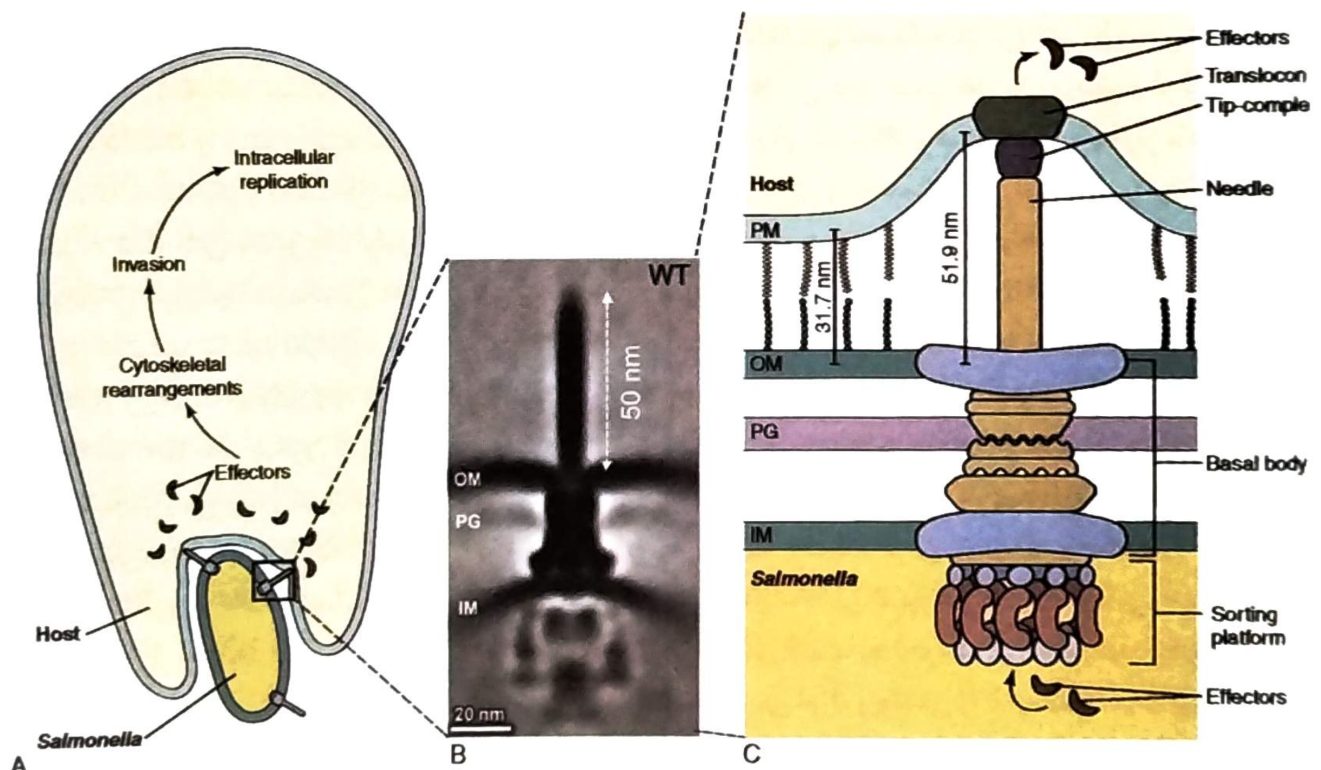
میکروب	ادهزین	گیرنده
استافیلوکوکوس اورئوس	کلامپینگ فاکتور A	فیبرینوژن
گونه‌های استافیلوکوکوس	MSCRAMM	اجزاء ماتریکس خارج سلولی (فیبرونکتین، لامینین [Laminin]، کلاژن و غیره)
استرپتوکوکوس، گروه A	کمپلکس پروتئین M-لیپوتایکوئیک اسید (LTA-M Protein Complex)، پروتئیــن F MSCRAMM	اجزاء ماتریکس خارج سلولی (فیبرونکتین، لامینین [Laminin]، کلاژن و غیره)
استرپتوکوکوس پنومونیه	ادهسین‌ها و سایر پروتئین‌ها	N-استیل هگزوزآمین-گالاکتوز (N-acetylhexosamine-galactose)
اشریشیاکلی	فیمبریه تیپ ۱ (Type 1 Fimbriae)	D-مانوز (D-mannose)
	آنتــی ژن فیمبریــه‌ای فاکتــور کلونیزاســیون (Colonization Factor Antigen Fimbriae)	گانگلوزید GM1 (GM ganglioside 1)
	فیمبریه P	گلیکولیپید گروه خونی P
نایسریا گونوره	فیمبریه	گانگلوزید GD1
ترپونما پالیدیوم	P1، P2، P3	فیبرونکتین (Fibronectin)
مایکوپلاسماپنومونیه	پروتئین P1 (Protein P1)	اسید سیالیک
کلامیدیا تراکوماتیس	لکتین سطح سلول (Cell Surface Lectin)	N- استیل گلوگز آمین (N-acetylglucosamine)
ویبریو کلرا	پیلی تیپ ۴ (Type 4 pili)	فوکوز (Fucose) و مانوز (Mannose)

LTA، لیپوتایکوئیک اسید؛ MSCRAMM، اجزاء سطحی میکروبی شناسایی‌کننده ملکول‌های ماتریکس چسبنده.

کلونیزاسیون، اتصال و تهاجم

باکتری‌هـــای مختلف قســمت‌های مختلــف بدن را کلونیزه می‌کننــد. مکانی که باکتری‌هــا کلونیزه می‌کنند ممکن است نزدیکترین محل به نقطه ورود باکتری به بدن باشد یا ممکن اســت شرایط مناسبی برای رشد باکتری در آنجا وجود داشته باشد. برای مثال *لژیونلا* استنشاق شده در ریه‌ها رشــد می‌کند ولی چون این باکتری نمی‌تواند دمای بالا (مثلا ۳۵ درجه ســانتی‌گراد) را تحمل کند نمی‌تواند به آسانی گسترش یابد. کلونیزه شدن در محل‌هایی که به طور طبیعی استریل هستند نشان دهنده نقص در مکانیسم دفاع طبیعی یا ایجاد یک دروازه جدید برای ورود باکتری اســت. بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس (Cystic Fibrosis) به خاطر کاهش عملکرد اپی‌تلیال مژکدار و ترشحات موکوسی تغییــر یافته در دفاع نقص دارنــد در نتیجه ریه‌های آن‌ها توسط پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اورئوس کلونیزه می‌شود.

در برخــی مــوارد، کلونیزاســیون به ســاختارها و یا عملکردهای خاصی به منظــور باقی ماندن در محل، زنده ماندن و بدســت آوردن غذا، نیــاز دارد. باکتری‌ها ممکن اســت برای اتصال و کلونیزاسیون ســطوح مختلف بدن از مکانیسم‌های اختصاصی استفاده کنند (جدول ۲-۱۱). اگر باکتری‌ها بتوانند به ســلول‌های اپی‌تلیال و اندوتلیال آستر مثانه، روده و رگ‌های خونی متصل شــوند آن‌ها نمی‌توانند شسته شــوند و این اتصال به آن‌ها اجازه می‌دهد که بافت را کلونیــزه نمایند. برای مثال عملکــرد طبیعی مثانه، تمام باکتری‌هایــی را که نتوانند به دیواره مثانه بچســبند حذف می‌کند. اشریشــیاکلی و ســایر باکتری‌ها دارای ابزارهای چسبندگی (Adhesins) هستند که می‌توانند به رسپتورهای خاصی روی ســطح بافت متصل می‌شــوند و ارگانیسم‌ها را از شســته شــدن محافظت می‌نمایند. بســیاری از این پروتئین‌های چســبندگی بر روی نوک فیمبریه (پیلی) قرار دارند که به طــور محکم به قندهای ویــژه‌ای روی بافت هدف متصل می‌شــوند. این فعالیت اتصال شوندگی به قند این پروتئین‌ها را تحــت عنوان لکتین‌ها (Lectins) تعریف می‌نمایند. برای مثال اغلب ســویه‌های اشریشیاکلی ایجاد



شکل ۲-۱۱. مدلی از سیستم ترشحی تیپ III (اینجکتی زوم) از سالمونلا تایفی موریوم که در عمل تزریق به درون سلول میزبان درگیر است. (A) مدلی از اینجکتی زوم سالمونلا تایفی موریوم که به درون سلول میزبان وارد می‌شود براساس (B) توموگرافی میکروسکوپ کرایوالکترون. (C) مدلی از اینجکتی زوم در رابطه سالمونلا - سلول میزبان.

کننده پیلونفریت یک ادهسین فیمبریه‌ای بنام *فیمبریه P* (P fimbriae) تولید می‌کنند. این ادهسین می‌تواند به α-D-گالاکتوزیل-β-D-گالاکتوزید (α-D-galactosyl-β-D-galactoside (Gal-Gal)) متصل شود که قسمتی از ساختار آنتی ژن گروه خونی P (P Blood Group Antigen) روی اریتروسیت‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال سیستم ادراری انسان است. پیلی‌های *نایسریا گونوره* نیز فاکتورهای بیماریزایی مهمی هستند، آن‌ها به رسپتورهای اولیگوساکاریدی روی سلول‌های اپیتلیال متصل می‌شوند. *ارگانیسم‌های یرسینیا، بوردتلا پرتوسیس و مایکوپلاسما پنومونیه* پروتئین‌های چسبندگی را بیان می‌کنند که روی فیمبریه نمی‌باشند. *استرپتوکوک‌ها، استافیلوکوکوس اورئوس و سایر باکتری‌ها پروتئین‌هایی تولید می‌کنند که به اجزاء ماتریکس خارج سلولی سلول‌های اپی تلیال از قبیل فیبرونکتین، کلاژن یا لامینین که تحت عنوان MSCRAMMS (اجزاء سطحی میکروبی شناسایی کننده ملکول‌های ماتریکس چسبنده) نامیده می‌شوند، متصل می‌شوند.*

سازگاری باکتریایی خاصی که کلونیزاسیون را بخصوص روی وسایل جراحی از قبیل دریچه‌های مصنوعی و کتترهای مداوم، تسهیل می‌کند ناشی از توانایی تولید بیوفیلم (Biofilm) است. باکتری‌ها بیوفیلم‌ها در میان یک شبکه چسبنده از پلی‌ساکارید مجاور هم قرار گرفته‌اند که به یکدیگر و به سطح متصل می‌شوند. تولید بیوفیلم به تعداد کافی باکتری‌ها (کوئوروم) نیاز دارد. وقتی پسودوموناس آئروژینوزا تشخیص داد که کلونی به اندازه کافی بزرگ شده است (کوئوروم سنسینگ [Quorum Sensing]) آن‌وقت بیوفیلم تولید می‌کند. پلاک دندانی (Dental Plaque) مثال دیگری از بیوفیلم است. ماتریکس بیوفیلم همچنین می‌تواند باکتری‌ها را در برابر دفاع‌های میزبان و آنتی‌بیوتیک‌ها حفظ کند.

اگرچه باکتری‌ها فاقد مکانیسم‌هایی هستند که آن‌ها را قادر به عبور از پوست نماید ولی برخی از باکتری‌های می‌توانند از غشاءهای مخاطی و دیگر سدهای طبیعی بافت عبور کنند و وارد مناطق به طور طبیعی استریل و بافت حساس‌تر شوند. این باکتری‌های مهاجم یا سد را از بین می‌برند، التهاب را تحریک نموده تا سد نفوذپذیر شود، و یا به درون سلول‌های سد نفوذ می‌کنند. شیگلا، *سالمونلا* و *یرسینیا* ارگانیسم‌های روده‌ای هستند که از فیمبریه برای اتصال به سلول‌های M (M (microfold) Cells) کولون استفاده می‌کنند و سپس پروتئین‌های خود را به درون سلول M تزریق نموده و غشاء سلولی را برای احاطه کردن و برداشت باکتری‌ها، تحریک می‌کنند. این باکتری‌ها یک سیستم ترشحی تیپ III تولید می‌کنند که مانند یک سرنگ ملکولی فاکتورهای ایجاد کننده منفذ و مولکول‌های افکتور را به درون سلول‌های میزبان تزریق می‌کند. این پروتئین‌های افکتور می‌توانند جذب و تهاجم باکتری را تسهیل نمایند، بقا و تکثیر درون سلولی باکتری‌ها را تقویت کنند و یا باعث مرگ آپوپتوزی سلول میزبان شوند. اشریشیاکلی انتروپاتوژنیک پروتئین‌هایی را به درون سلول میزبان ترشح می‌کند و یک سیستم برش دهنده قابل انتقال (Portable Docking System) برای خود ایجاد می‌کند و سالمونلا از دستگاهی برای تحریک برداشت خودش به درون وزیکول استفاده می‌نماید که به آن اجازه می‌دهد به صورت درون سلولی در درون ماکروفاژ زندگی کند. بسیاری از پروتئین‌های تزریق‌شده به درون این سلول‌ها به وسیله سیستم ترشحی تیپ III، سبب تحریک پلی‌مریزاسیون می‌شوند. برای سالمونلا این عمل سبب تحریک برداشت فاگوسیتیک می‌شود، برای شیگلا و لستریا مونوسایتوژنز باعث حرکت در درون سلول و به سمت دیگر سلول، می‌شود. ویدیوهای بسیار عالی در خصوص این فرایندها را می‌توان در سایت https://www.biointeractive.org/classroom-resources/how-pathogenic-e-coli-infectionbegins and https://www.biointeractive.org/classroomresources/ how-salmonella-infection-begins.) مشاهده کرد. علاوه بر این، سالمونلا و سایر باکتری‌ها تهاجم به مجرای GI را به وسیله تضعیف کردن اتصالات محکم بین سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی با پروتئین‌های باکتریایی یا به وسیله فراخوانی التهاب، تحریک می‌کنند. درحالیکه نایسریا منتژیتیدیس اجزاء پروتئینی را تا اتصالات محکم سلول‌های اندوتلیال سدخونی-مغزی را ناپایدار کرده و به مایع مغزی نخاعی دسترسی پیدا نموده و از گردش خون به درون مننژها پیشروی نماید.

فعالیت‌های پاتوژنیک باکتری‌ها

تخریب بافت

محصولات فرعی رشد باکتریایی، بویژه تخمیر شامل اسیدها، گاز و سایر مواد برای بافت سمی هستند. علاوه بر این *بسیاری از باکتری‌ها آنزیم‌های تجزیه‌کننده* آزاد می‌کنند که می‌توانند بافت را تجزیه کرده و بدین وسیله برای رشد ارگانیسم‌ها مواد غذایی فراهم کنند و گسترش باکتری‌ها را تقویت نمایند. برای مثال ارگانیسم‌های *کلستریدیوم پرفرنجنس* هر چند قسمتی از فلور طبیعی مجرای گوارشی می‌باشند اما پاتوژن‌های فرصت طلبی می‌باشند که می‌تواند در بافت‌های فاقد اکسیژن ایجاد عفونت کرده و گاز گانگرن (Gas Gangrene) ایجاد کنند. این باکتری‌های بی‌هوازی آنزیم‌ها (مانند فسفولیپاز C، کلاژناز، پروتئاز و هیالورونیداز)، چندین توکسین، اسید و گاز از متابولیسم باکتریایی تولید می‌کنند که باعث تخریب بافت می‌شوند. استافیلوکوکوس‌ها آنزیم‌های مختلف زیادی تولید می‌کنند که محیط بافت را تغییر می‌دهد. این آنزیم‌ها شامل هیالورونیداز و فیبرینولیزین و لیپازها می‌باشند. استرپتوکوکوس‌ها نیز آنزیم‌هایی شامل استرپتولیزین O و S، هیالورونیداز، DNAaseها و استرپتوکینازها را تولید می‌نمایند.

توکسین‌ها

توکسین‌ها محصولات باکتریایی هستند که به طور مستقیم به بافت صدمه می‌زنند یا فعالیت‌های بیولوژیک تخریب کننده به راه می‌اندازند. توکسین و آنزیم‌هایی با فعالیت‌های شبه توکسینی، آنزیم‌های تخریب کننده هستند که سبب لیز سلول یا پروتئین‌های خاص متصل شونده به رسپتور می‌شوند که واکنش‌های توکسیک را در بافت هدف خاصی آغاز می‌کنند. علاوه براین، اندوتوکسین (بخش لیپید A لیپوپلی ساکارید) و پروتئین‌های سوپرآنتی‌ژنی سبب تحریک بیش از اندازه یا نامناسب پاسخ‌های ذاتی و ایمنی می‌شوند.

در بسیاری از موارد توکسین‌ها کاملاً مسئول ایجاد علایم خاص بیماری هستند. برای مثال توکسین از پیش ساخته‌شده موجود در غذا سبب مسمومیت غذایی ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس*، *باسیلوس سرئوس* و *بوتولیسم* ایجاد شونده توسط کلستریدیوم بوتولینوم می‌گردد. علایم ناشی از خوردن توکسین از پیش ساخته شده خیلی زودتر از دیگر اشکال گاستروانتریت رخ می‌دهد زیرا اثر آن مانند خوردن سم است و نیازی به رشد باکتری‌ها برای بروز علائم نمی‌باشد. ازآنجایی یک توکسین می‌تواند به طور سیستمیک از طریق جریان خون در تمام بدن گسترش یابد علایم ممکن است در محلی دورتر از محل عفونت ظاهر شود مانند آن چه در کزاز ناشی از *کلستریدیوم تتانی* رخ می‌دهد.

اگزوتوکسین‌ها

اگزوتوکسین‌ها (Exotoxins) پروتئین‌هایی هستند که توسط باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی تولید می‌شوند و شامل آنزیم‌های سایتولیتیک و پروتئین‌های متصل شونده به رسپتور می‌باشند که عملکرد سلول را تغییر می‌دهند و یا سلول را از بین می‌برند. در بسیاری از موارد ژن کد کننده توکسین روی پلاسمید (Plasmid) (توکسین کزاز کلستریدیوم تتانی و توکسین‌های حساس به حرارت (LT) و مقاوم به حرارت (ST) اشریشیاکلی انتروتوکسی‌ژنیک) یا فاژ لیزوژن (Lysogenic Phage) (توکسین *کورینه باکتریوم دیفتریه* و *کلستریدیوم بوتولینوم*) قرار گرفته است.

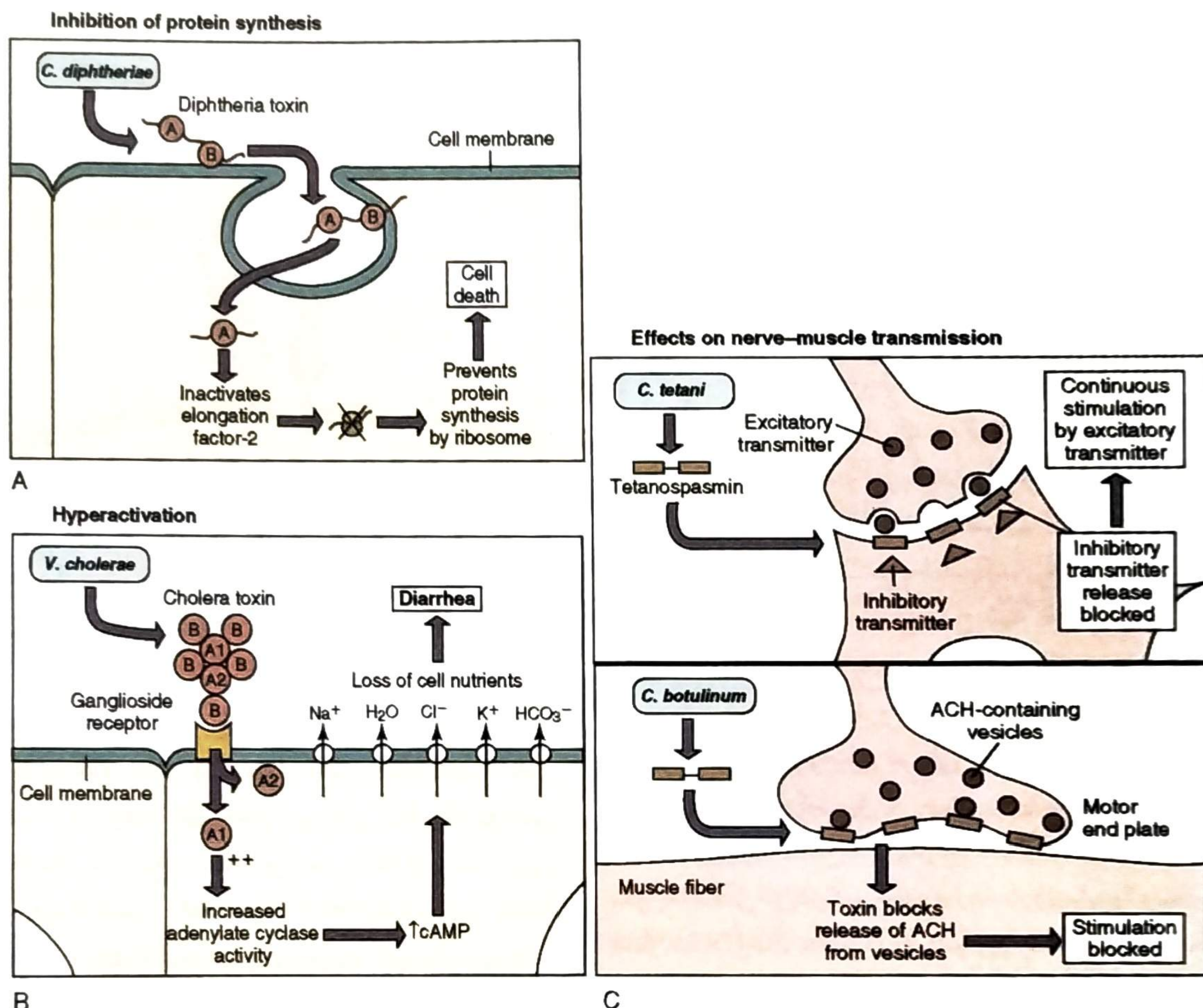
توکسین‌های سایتولیتیک شامل آنزیم‌های تخریب کننده غشایی از قبیل آلفاتوکسین (فسفولیپاز C) تولید شده توسط کلستریدیوم پرفرنجنس می‌باشند که اسنفگومیلین و سایر فسفولیپیدهای غشایی را می‌شکنند. همولیزین‌ها وارد سلول می‌شوند و غشاءهای اریتروسیت و سایر سلول‌ها را تخریب می‌کنند. توکسین‌های ایجاد کننده منفذ شامل استرپتولیزین O که می‌توانند سبب تراوش یون‌ها و آب از سلول و تخریب عملکردهای سلول یا لیز سلولی شوند، می‌باشند.

بسیاری از توکسین‌ها به صورت دایمر با زیر واحدهای A و B (توکسین‌های A-B) می‌باشند. قسمت B توکسین‌های A-B به رسپتور خاصی روی سطح سلول متصل می‌شوند و سپس زیر واحد A به درون سلول انتقال داده می‌شود و در اینجا باعث آسیب سلولی می‌گردد (B برای اتصال و A برای فعالیت). بافت‌های هدف این توکسین‌ها بسیار اختصاصی و محدود هستند (شکل ۲-۱۱ و جدول ۳-۱۱). هدف بیوشیمیایی توکسین‌های A-B شامل ریبوزوم‌ها،

جدول ۳-۱۱. خصوصیات توکسین‌های A-B باکتریایی

توکسین	ارگانیسم	موقعیت ژن	واحد ساختاری	رسپتور سلول هدف	اثر بیولوژیکی
توکسین‌های آنتراکس	باسیلوس آنتراسیس	پلاسمید	سه پروتئین جداگانه (EF ،LF ،PA)	مارکر-۸ تومور اندوتلیال (Tumor Endothelial Marker-8 (TEM-8))، پروتئین ۲ مورفوژنز مویرگی (Capillary Morphogenesis Proten2 (CMG2))	EF+PA: افزایش سطح cAMP در سلول هدف، ادم موضعی. LF+PA: مرگ سلول‌های هدف و حیوانات آزمایشگاهی.
توکسین بوتولینوم	کلستریدیوم بوتولینوم	فاژ	A-B	پلی سیالوگانگلوزید به اضافه سیناپتوتاگمین (کورسپتورها) (Polysialogangliosides plus Synaptotagmin (co-receptors))	کاهش رهاسازی استیل کولین پیش سیناپسی محیطی، فلج شل.
کلرا توکسین	ویبریو کلرا	کروموزومی	A-B5	گانگلیوزید (GM1)	فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز، افزایش سطح cAMP، اسهال ترشحی.
توکسین دیفتری	کورینه باکتریوم دیفتریه	فاژ	A-B	پیش ساز گیرنده فاکتور رشد (Growth Factor Receptor Precursor)	مهار سنتز پروتئین، مرگ سلولی.
انتروتوکسین‌های حساس به حرارت	اشریشیاکلی	پلاسمید	شبیه یا همانند توکسین کلرا		
توکسین پرتوسیس	بوردتلا پرتوسیس	کروموزومی	A-B5	گلیکوپروتئین‌های سطحی با واحدهای اسید سیالیک انتهایی (Terminal Sialic Acid Residues)	فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز به وسیله غیرفعال‌سازی پروتئین G مهاری یا افزایش میزان cAMP؛ تغییر عملکرد سلول یا مرگ سلول
اگزوتوکسین A پسودوموناس	پسودوموناس آئروژینوا	کروموزومی	A-B	رسپتور α2-ماکروگلوبولین (α2-macroglobulin Receptor)	شبیه یا همانند توکسین دیفتری
شیگا توکسین	شیگلا دیسانتری	کروموزومی	A-B5	گلوبوتریوزیل سرامید (Globotriasoyl Ceramide (Gb3))	مهار سنتز پروتئین، مرگ سلولی.
توکسین تتانوس	کلستریدیوم تتانی	پلاسمید	A-B	پلی سیالوگانگلیوزید به اضافه گلیکوپروتئین 15kDa (کورسپتورها) (Polysialogangliosides plus 15-kDa Glycoprotein (co-receptors))	کاهش رهاسازی نوروترانسمیترها از نورون‌های مهار کننده، فلج اسپاستیک.

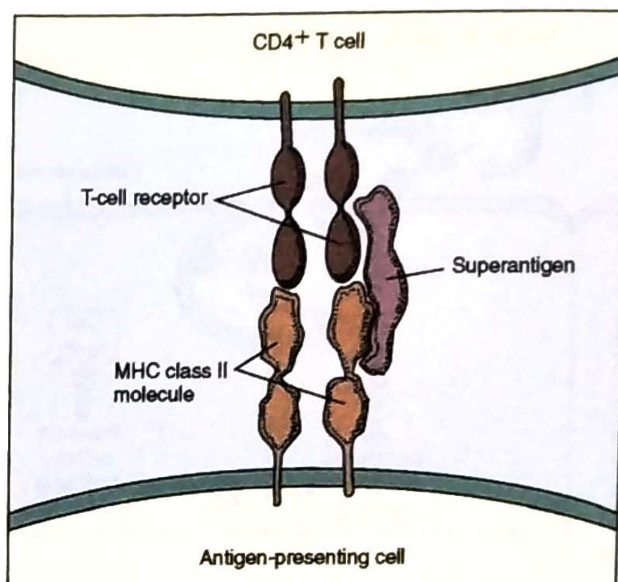
cAMP، آدنوزین مونوفسفات حلقوی، EF، فاکتور ادم، LF، فاکتور کشنده، PA، آنتی‌ژن محافظت کننده؛ α2-MR، α2- ماکروگلوبولین رسپتور؛ CMG2، پروتئین ۲ مورفوژنز کاپیلاری، Gb3، گلوبوتری آسیل سرامید؛ pEM-8، مارکر ۸ اندوتلیال تومور.



شکل ۳-۱۱. (A-C) شیوه فعالیت اگزوتوکسین‌های A-B دایمریک. توکسین‌های A-B باکتریایی اغلب از دو زنجیره ملکولی تشکیل شده‌اند. زنجیره B متصل می‌شود و ورود زنجیره A به درون سلول‌ها را تحریک می‌نماید و زنجیره A دارای فعالیت مهاری علیه برخی فعالیت‌های حیاتی می‌باشد. ACH، استیل کولین، cAMP، آدنوزین مونوفسفات حلقوی؛ C.botulinum، کلستریدیوم بوتولینوم؛ **C.diphtheriae** کورینه باکتریوم دیفتریه؛ C.tetani، کلستریدیوم تتانی؛ V.cholerae؛ ویبریو کلرا.

مکانیسم‌های انتقالی، سیگنال‌دهی درون سلولی (تولید آدنوزین مونوفسفات حلقوی [cAMP]، عملکرد G پروتئین) می‌باشند و طیف اثری از اسهال تا از دست رفتن عملکرد عصبی و مرگ را شامل می‌شوند. ویژگی‌های عملکردی توکسین‌های سایتولیتیک و سایر توکسین‌ها با جزئیات بیشتر در فصول مربوط به بیماری‌های خاص هر یک بحث می‌شود.

سوپر آنتی‌ژن‌ها (Superantigens) یک گروه خاص از توکسین‌ها هستند (شکل ۳-۱۱). این مولکول‌ها از طریق اتصال همزمان به رسپتور سلول T و کمپلکس بزرگ سازگار نسجی کلاس II (MHC-II) روی یک سلول عرضه کننده آنتی‌ژن، بدون نیاز به آنتی‌ژن سبب فعال شدن سلول‌های T می‌گردند. *سوپر آنتی‌ژن‌ها تعداد زیادی از سلول‌های T را فعال می‌کنند که منجر به آزاد شدن مقدار زیادی از اینترلوکین‌ها (طوفان سایتوکین (Cytokine Storm))* (شامل IL-1، IL-2 و IL-6)، TNF-α، اینترفرون (IFN) – گاما و انواع کموکاین‌ها شده و در نتیجه سبب ایجاد *تب تهدیدکننده حیات، شوک، راش و پاسخ‌های شبه*



شکل ۴-۱۱. اتصال سوپر آنتی‌ژن به مناطق خارجی رسپتور سلول T و مولکول‌های کمپلکس بزرگ سازگار نسجی (MHC) کلاس II (MHC II).

خودایمنی می‌شوند. این سوپرآنتی ژن‌ها علاوه بر تحریک سلول‌های T می‌توانند منجر به مرگ سلول‌های T فعال شده و در نتیجه از بین رفتن کلون‌های سلول T اختصاصی و از دست دادن پاسخ‌های ایمنی آن‌ها شود. توکسین سندرم شوک توکسیک (Toxic Shock Syndrome Toxin) *استافیلوکوکوس اورئوس* و *انتروتوکسین‌های استافیلوکوکوسی* (Staphylococcal Enterotoxins) و توکسین اریتروژن A یا C (Erythrogenic Toxin A or C) *استرپتوکوکوس پایوژنز* نمونه‌ای از سوپر آنتی ژن‌ها می‌باشند.

الگوهای ملکولی مرتبط با پاتوژن

وجود ترکیبات دیواره سلولی باکتریایی به عنوان سیگنال عفونت عمل می‌کنند و هشدار چند خطری قوی به بدن جهت فعال‌سازی سیستم‌های دفاعی میزبان می‌دهند. الگوهای مولکولی در این ساختارها (الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (Pathogen-associated Molecular Patterns [PAMPs]) به مولکول‌های رسپتور شبه Toll (Toll-like Receptor (TLRs)) و دیگر ملکول‌ها متصل می‌شوند و تولید سایتوکین‌ها را تحریک می‌کنند (فصل‌های ۸ و ۱۰ را ببینید). در برخی موارد پاسخ میزبان بیش از حد بوده و حتی می‌تواند تهدید کننده حیات باشد. بخش لیپید A در لیپوپلی ساکارید (LPS) تولید شده توسط

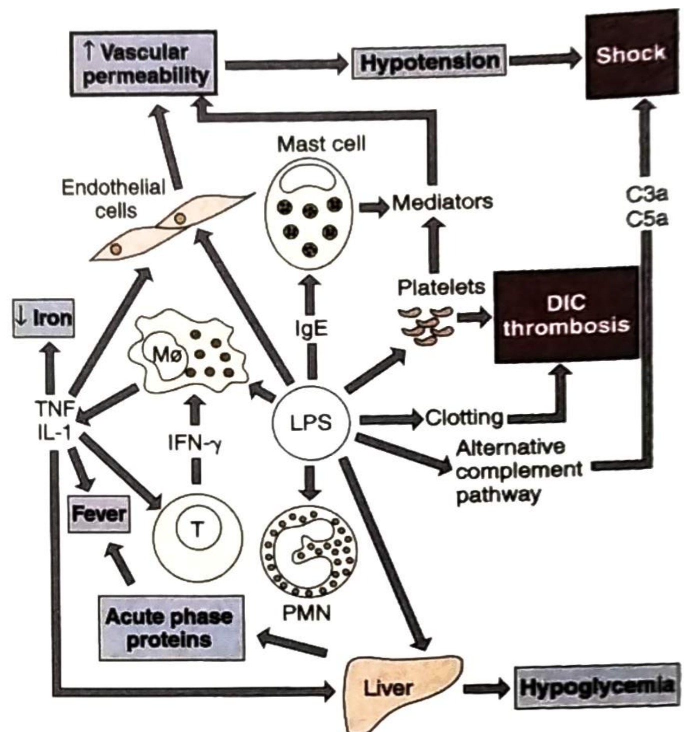
کادر ۳-۱۱. سمیت مرتبط با اندوتوکسین

- تب
- لکوپنی ایجاد شده به دنبال لکوسیتوز
- فعال کردن کمپلمان
- ترومبوسایتوپنی
- انعقاد منتشره درون عروقی
- کاهش گردش خون محیطی و انتشار به ارگان‌های بزرگ
- شوک
- مرگ

باکتری‌های گرم منفی، فعال کننده قوی‌تر واکنش‌های فاز حاد و التهابی می‌باشد و آن را اندوتوکسین (Endotoxin) می‌نامند. مهم است توجه داشته باشیم که اندوتوکسین شبیه اگزوتوکسین نیست و فقط *باکتری‌های گرم منفی تولید اندوتوکسین* می‌نمایند. پاسخ شبه اندوتوکسین (اما ضعیف‌تر) ممکن است علیه ساختارهای باکتری‌های گرم مثبت مانند تیکوئیک اسید و لیپوتیکوئیک اسید رخ دهد.

باکتری‌های گرم منفی در طی عفونت، اندوتوکسین آزاد می‌کنند. اندوتوکسین به رسپتورهای خاص (CD14 و TLR4) بر روی سطح ماکروفاژها، سلول‌های B و سایر سلول‌ها متصل می‌شوند و تولید و رهاسازی سایتوکین‌های فاز حاد IL-1، TNF-α، IL-6 و پروستاگلاندین‌ها را تحریک می‌کند (شکل ۴-۱۱). اندوتوکسین همچنین رشد سلول‌های B (میتوژن (Mitogenic)) را تحریک می‌کند.

در غلظت‌های پایین اندوتوکسین برخی پاسخ‌های حفاظتی از قبیل تب، اتساع عروقی و فعال شدن پاسخ‌های ایمنی و التهابی را تحریک می‌کند (کادر ۳-۱۱). با این حال سطوح اندوتوکسین در خون بیماران مبتلا به سپسیس (وجود باکتری‌ها در خون) ناشی از باکتری‌های گرم منفی می‌تواند خیلی بالا بوده و پاسخ سیستمیک به آن خیلی شدید باشد طوری که منجر به شوک و حتی مرگ شود. در غلظت‌های بالا، اندوتوکسین می‌تواند مسیر آلترناتیو کمپلمان را فعال کند و باعث تولید آنافیلوتوکسین‌ها (C3a و C5a) شود که در اتساع عروقی و نشت مویرگی نقش دارند. این اثرات در همراهی با TNF-α و IL-1 می‌تواند منجر به کاهش فشار خون (Hypotension) و شوک (Shock) شود. همچنین ممکن است در نتیجه فعال شدن مسیرهای انعقاد خون، انعقاد منتشره درون



شکل ۵-۱۱. فعالیت‌های متعدد لیپوپلی ساکارید (LPS). اندوتوکسین باکتریایی اغلب هر مکانیسم سیستم ایمنی همچنین مسیر انعقاد را فعال می‌کند که این موضوع سبب شده که LPS یکی از قدرتمندترین محرک‌های سیستم ایمنی باشد. DIC، انعقاد منتشر درون رگی؛ IFN-γ، اینترفرون گاما، IgE، ایمونوگلوبینE، IL-1، اینترلوکین یک؛PMN ، لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر (نوتروفیل)؛ TNF، فاکتور نکروزدهنده توموری.

عروقی (Disseminated Intracellular Coagulation (DIC)) رخ دهد. تب بالا، پتشی (ضایعات پوستی ناشی از نشست مویرگی) و علائم بالقوه شوک (ناشی از افزایش نفوذپذیری عروقی) در عفونت ناشی از نایسریا مننژیتیدیس می‌تواند مربوط به مقادیر بالای اندوتوکسین آزاد شده در طی عفونت باشد.

ایمونوپاتوژنز

در بسیاری موارد علائم عفونت باکتریایی توسط پاسخ‌های ایمنی ذاتی و التهابی بیش از حد به راه افتاده به وسیله عفونت، ایجاد می‌شوند. هنگامی که پاسخ فاز حاد علیه ترکیبات دیواره سلولی محدود و کنترل شده باشد یک پاسخ ضد باکتریایی محافظت کننده می‌باشد. با این حال این پاسخ‌ها همچنین باعث ایجاد تب و ناراحتی می‌شوند و هنگامی که سیستمیک و خارج از کنترل باشند، پاسخ فاز حاد و التهاب باعث ایجاد علائم تهدید کننده حیات همراه با سپسیس و مننژیت می‌گردد (شکل ۵-۱۱را ببینید). نوتروفیل‌ها، ماکروفاژ و کمپلمان فعال شده می‌توانند باعث ایجاد آسیب در محل عفونت شوند. فعال شدن کمپلمان همچنین می‌تواند باعث رهاسازی آنافیلاتوکسین‌ها شود که منجر به آغاز نفوذپذیری عروقی و شکست مویرگ‌ها می‌گردد. تولید مایع، مرگ سلول‌ها، و چرک به وسیله مرگ نوتروفیل‌ها، محدود شدن دسترسی ایمنی و درمان‌های آنتی‌بیوتیکی علیه عفونت، تشکیل می‌گردد. تشکیل گرانولوم تحریک شده توسط T سل CD4 و ماکروفاژها در عفونت با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* می‌تواند منجر به تخریب بافت شود. پاسخ‌های خودایمنی می‌تواند توسط پروتئین‌های باکتریایی از قبیل پروتئین M استرپتوکوکوس *پایوژنز* که از نظر آنتی ژنی شبیه بافت قلب است ایجاد شود. آنتی بادی‌های ضد پروتئین M با سلول‌های قلبی واکنش متقاطع (Cross-react) نشان می‌دهند و می‌توانند منجر به آسیب‌های قلبی از جمله تب روماتیسمی (Rheumatic Fever) شوند. متعاقب عفونت با استرپتوکوکوس پایوژنز کمپلکس‌های ایمنی در گلومرول‌های کلیه رسوب می‌کنند و منجر به گلومرونفریت بعد استرپتوکوکوسی می‌شوند. برای *کلامیدیا*، *ترپونما* (سیفلیس)، *بورلیا* (بیماری لایم) و سایر باکتری‌ها پاسخ ایمنی میزبان علت اصلی علایم بالینی در بیماران می‌باشد.

مکانیسم‌های فرار از دفاع‌های میزبان

باکتری‌ها انگل‌هایی هستند و فرار از پاسخ حفاظتی میزبان یک مزیت انتخابی است. از نظر منطقی هر چه عفونت باکتریایی برای مدت طولانی در بدن باقی بماند باکتری زمان بیشتری برای رشد و ایجاد آسیب خواهد داشت. بنابراین باکتری‌هایی که بتوانند از دفاع‌های میزبان فرار کنند یا آن‌ها را تضعیف نمایند پتانسیل بیشتری برای ایجاد بیماری دارند. باکتری‌ها از شناسایی شدن و کشته شدن توسط سلول‌های فاگوسیت کننده فرار می‌کنند، آنتی بادی و کمپلمان را غیر فعال می‌کنند و یا از آن فرار می‌کنند و

کادر ۴-۱۱. دفاع‌های میکروبی در برابر پاک‌سازی توسط ایمنی میزبان

- وجود کپسول و بیوفیلم‌ها
- تقلید آنتی ژنیک
- پوشیده شدن آنتی ژنی
- تغییر آنتی ژنیک
- تولید پروتئاز ضد ایمونوگلوبولین
- تخریب فاگوسیت
- مهار کموتاکسی
- مهار فاگوسیتوز
- مهار ادغام فاگولیزوزوم
- مقاومت به آنزیم های لیزوزومی
- تکثیر درون سلولی

حتی در درون سلول‌ها رشد می‌کنند تا از پاسخ‌های میزبان پنهان بمانند (کادر ۴-۱۱).

کپسول یکی از مهمترین فاکتورهای بیماریزایی می‌باشد (کادر ۵-۱۱). این لایه‌های لعابی (Slime Layers) باکتری‌ها را از پاسخ‌های ایمنی و فاگوسیتوزی مصون نگه می‌دارند. کپسول‌ها به طور تیپیک از پلی ساکاریدها ساخته شده‌اند که معمولاً ایمونوژن‌های ضعیفی هستند. برای مثال کپسول *استرپتوکوکوس پایوژنز* از جنس اسید هیالورونیک (Hyaluronic Acid) است که مشابه اسید هیالورونیک بافت پیوندی انسان است در نتیجه باکتری‌ها را می‌پوشاند و آن‌ها را از اینکه توسط سیستم ایمنی میزبان شناسایی شوند حفظ می‌نمایند. کپسول همچنین مانند لباس چسبناک و تنگ فوتبال عمل می‌کند و بدین ترتیب به چنگ آوردن و از بین بردن باکتری توسط فاگوسیت هنگامی که به دام می‌افتد مشکل است. کپسول همچنین باکتری را از تخریب شدن در درون فاگولیزوزوم ماکروفاژ یا لکوسیت محافظت می‌کند.

کادر ۵-۱۱. مثال‌هایی از میکروارگانیسم‌های کپسول‌دار

- استافیلوکوکوس اورئوس
- استرپتوکوکوس پنومونیه
- استرپتوکوکوس پایوژنز (گروه A)
- استرپتوکوکوس آگالاکتیه (گروه B)
- باسیلوس آنتراسیس
- باسیلوس سوبتیلیس
- نایسریا گونوره
- نایسریا مننژیتیدیس
- هموفیلوس آنفولاآنزا
- اشریشیاکلی
- کلبسیلا پنومونیه
- گونه‌های سالمونلا
- یرسینیا پستیس
- کمپیلوباکتر فتوس
- پسودوموناس آئروژینوزا
- باکتروئیدس فراژیلیس
- کریپتوکوکوس نئوفورمنس (مخمر)

تمام این خصوصیات سبب طولانی شدن زمان حضور باکتری در خون (باکتریمی) قبل از حذف باکتری توسط پاسخ‌های میزبان می‌شود. موتانت‌های باکتری‌هایی که به طور طبیعی دارای کپسول هستند و توانایی خود در ساخت کپسول را از دست داده‌اند قدرت بیماریزایی خود را نیز از دست می‌دهند، مثال‌هایی از این قبیل باکتری‌ها *استرپتوکوکوس پنومونیه* و *نایسریا مننژیتیدیس* می‌باشد. بیوفیلم (Biofilm) که از مواد کپسولی ساخته شده است می‌تواند از دسترسی آنتی بادی و کمپلمان به باکتری‌ها جلوگیری نماید.

باکتری‌ها می‌توانند به وسیله رشد داخل سلولی، تغییرات آنتی‌ژنتیک و یا غیر فعال کردن آنتی بادی و

جدول ۴-۱۱. روش‌های مقاومت به فعالیت کشندگی فاگوسیت‌ها

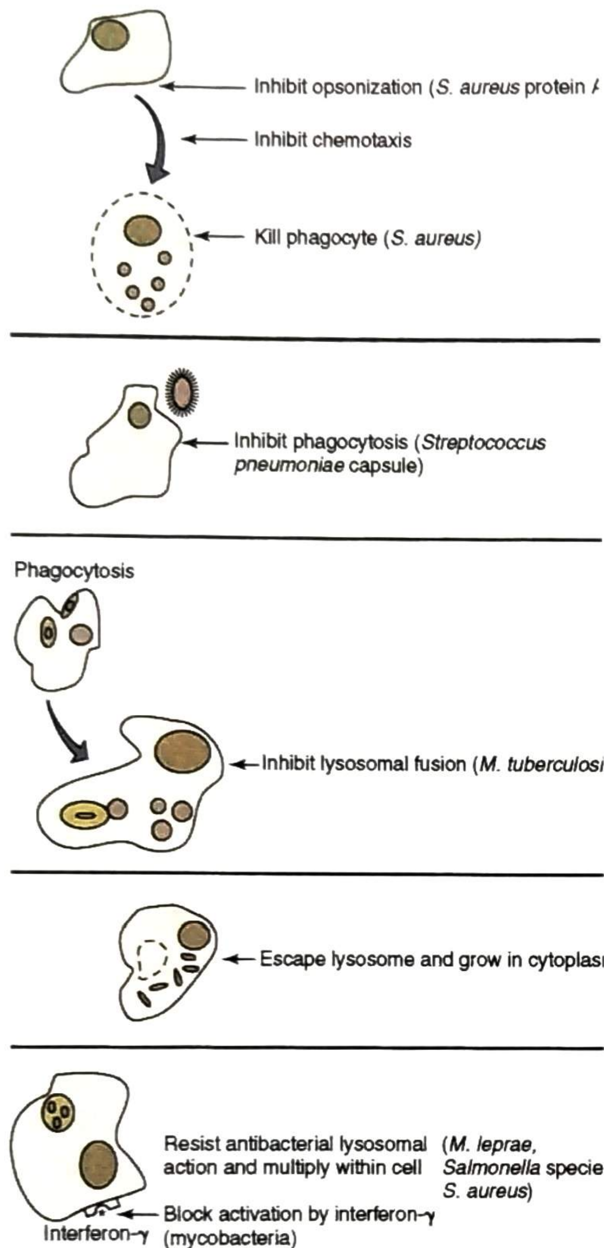
روش	مثال
جلوگیری از ادغام فاگولیزوزوم (Inhibition of Phagolysosome Fusion)	گونه‌های لژیونلا، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، گونه‌های کلامیدیا
مقاومت به آنزیم‌های لیزوزومی (Resistance to Lysosomal Enzymes)	سالمونلا تایفی موریوم، گونه‌های کوکسیلا، گونه‌های ارلیشیا، مایکوباکتریوم لپره، گونه‌های لیشمانیا
تطابق به تکثیر درون سیتوپلاسمی (Adaptation to Cytoplasmic Replication)	لیستریا، فرانسیسلا و گونه‌های ریکتزیا

کادر ۶-۱۱. مثال‌هایی برای پاتوژن‌های درون سلولی

- گونه‌های مایکوباکتریوم
- گونه‌های بروسلا
- گونه‌های فرانسیسلا
- گونه‌های ریکتزیا
- گونه‌های کلامیدیا
- لیستریا منوسایتوژنز
- سالمونلا تیفی
- شیگلا دیسانتری
- یرسینیا پستیس
- لژیونلا پنوموفیلا

کمپلمان از پاسخ‌های آنتی‌بادی فرار کنند. نایسریا گونوره برای فرار از پاسخ‌های آنتی‌بادی می‌تواند در ساختار آنتی‌ژن‌های سطحی تغییر ایجاد نماید همچنین پروتئازی تولید می‌کند که ایمونوگلوبین A (IgA) را تخریب می‌نماید. استافیلوکوکوس اورئوس یک پروتئین متصل شونده به IgG به نام پروتئین A را تولید می‌کند این پروتئین مانع از فعالسازی کمپلمان و یا اپسونین توسط آنتی‌بادی می‌شود و به صورت یک ماسک در اطراف باکتری قرار می‌گیرد و مانع شناسایی باکتری شود. باکتری‌هایی که به صورت داخل سلولی رشد می‌کنند شامل مایکوباکتریوم‌ها، فرانسیسلا، بروسلا، کلامیدیاها و ریکتزیاها می‌باشند (کادر ۶-۱۱)، برخلاف بیشتر باکتری‌ها کنترل عفونت‌های آنها نیازمند پاسخ‌های ایمنی سلول T کمکی TH1 می‌باشد که ماکروفاژها را برای کشتن یا ایجاد دیواره (گرانولوما (Granuloma)) در اطراف سلول‌های آلوده (مثلا برای *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*) فعال می‌کند.

باکتری از طریق جلوگیری از دسترسی کمپلمان به اجزاء غشاء، پوشاندن خودشان و بوسیله جلوگیری از فعال شدن آبشار کمپلمان از سیستم کمپلمان فرار می‌کنند. ضخامت پپتیدوگلیکان دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت و آنتی‌ژن O طویل LPS اغلب باکتری‌های گرم منفی (نه گونه‌های نایسریا) مانع از دسترسی سیستم کمپلمان به باکتری می‌شوند و بدین صورت مانع از آسیب دیدن غشای باکتریایی می‌شوند. استرپتوکوکوس پایوژنز از طریق تخریب C5a کمپلمان، کموتاکسی لکوسیت‌ها را به محل عفونت



شکل ۶-۱۱. مکانیسم باکتریایی برای فرار از پاکسازی توسط سلول‌های فاگوسیت کننده. مثال‌های انتخابی از باکتری‌ها استفاده کننده از مکانیسم‌های ضد فاگوسیتوزی ارائه شده است.

محدود می‌کند. نایسریا گنوره برای جبران فقدان آنتی‌ژن O به سیالیک اسید حمله می‌کند و آنرا به LOS خود اضافه می‌کند و بدین صورت مانع فعال شدن کمپلمان می‌شوند.

فاگوسیت‌ها (نوتروفیل، ماکروفاژ) یک دفاع ضدباکتریایی مهم هستند اما بسیاری از باکتری‌ها به روش‌های مختلف می‌توانند به کشتار فاگوسیتی مقاومت نشان دهند. آن‌ها می‌توانند آنزیم‌هایی تولید کنند که توانایی لیز سلول‌های فاگوسیت کننده را داشته باشند (مانند

استرپتولیزین تولید شده توسط استرپتوکوکوس پایوژنز یا آلفا توکسین تولید شده توسط کلستریدیوم پرفرنجنس). آن‌ها می‌توانند فاگوسیتوز را مهار نموده (مانند اثرات کپسول و پروتئین M تولید شده توسط استرپتوکوکوس پایوژنز) و یا کشتار داخل سلولی را متوقف نمایند. مکانیسم‌های باکتریایی برای حفاظت در برابر کشته شدن داخل سلولی شامل ممانعت از الحاق فاگولیزوزوم جهت جلوگیری از تماس با محتویات باکتریسیدالی آن (مانند *گونه‌های مایکوباکتریوم*)، مقاومت با واسطه کپسول یا مقاومت آنزیمی نسبت به آنزیم‌های لیزوزومی یا مواد باکتریسیدال و توانایی در خروج از فاگوزوم و قرارگیری در سیتوپلاسم قبل از مواجهه با آنزیم‌های لیزوزومی می‌باشد (جدول ۴-۱۱ و شکل ۶-۱۱). تولید کاتالاز توسط استافیلوکوکوس‌ها می‌تواند سبب شکسته شدن پراکسید هیدروژن تولید شده توسط سیستم میلوپراکسیداز گردد. بسیاری از باکتری‌هایی که درونی هستند اما در برابر فاگوسیتوز زنده باقی می‌مانند می‌توانند از سلول به عنوان محلی برای رشد و مخفی شدن از پاسخ‌های ایمنی و راهکاری جهت انتشار در سراسر بدن استفاده کنند.

استافیلوکوکوس اورئوس همچنین می‌تواند به وسیله محصور کردن محل عفونت از دفاع‌های میزبان فرار کند. *استافیلوکوکوس اورئوس* می‌تواند آنزیم کوآگولاز تولید کند که تبدیل فیبرینوژن به فیبرین را به منظور یک سد شبه لخته (Clotlike Barrier) تقویت می‌نماید، این ویژگی استافیلوکوکوس اورئوس را از *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* متمایز می‌کند. استافیلوکوکوس اورئوس و استرپتوکوکوس پایوژنز و بعضی از باکتری‌های دیگر چرک‌زا هستند (تشکیل دهنده‌های چرک) و چرک تولید شده در اثر مرگ نوتروفیل‌ها مانع از رسیدن آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها به باکتری‌ها می‌شود. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس با تحریک ایجاد گرانولوم می‌تواند در بدن میزبان زنده بماند که در درون آن، باکتری‌های زنده ممکن است در طول زندگی فرد عفونی باقی بمانند. در صورت کاهش وضعیت ایمنی میزبان، باکتری‌ها می‌توانند رشد خود را از سر گیرند.

خلاصه

فاکتورهای بیماریزایی اصلی باکتری‌ها شامل کپسول، ادهسین‌ها، اینواسین‌ها (Invasins)، آنزیم‌های تجزیه کننده، توکسین‌ها و مکانیسم‌های فرار از حذف شدن توسط دفاع‌های میزبان می‌باشند. باکتری‌ها ممکن است فقط یک مکانیسم بیماریزایی داشته باشند. برای مثال کورینه باکتریوم دیفتریه تنها یک مکانیسم بیماریزایی دارد که آن هم توکسین دیفتری است. سایر باکتری‌ها فاکتورهای بیماریزایی زیادی بیان می‌کنند. *استافیلوکوکوس اورئوس* مثالی از این قبیل باکتری‌ها می‌باشد که ادهسین‌ها، آنزیم‌های تجزیه کننده، توکسین‌ها، کاتالاز و کوآگولاز را بیان نموده که مسئول ایجاد طیفی از بیماری‌ها می‌باشند. علاوه بر این سویه‌های مختلف در یک گونه باکتریایی ممکن است مکانیسم‌های بیماریزایی متفاوتی را بیان کنند. برای مثال علائم و عوارض گاستروانتریت (اسهال) ناشی از اشریشیاکلی ممکن است شامل تهاجم و مدفوع خونی، مدفوع آبکی شبه‌وبا (Cholera-like Watery Stool) و حتی بیماری هموراژیک حاد باشد که بستگی به سویه خاص ایجادکننده عفونت دارد.

سوال‌ها

۱. سه راه که به وسیله آن‌ها پاتوژن‌های اگزوژن می‌توانند یک فرد را آلوده کنند نام ببرید. پنج مثال از ارگانیسم‌هایی که از هر روش استفاده می‌کنند ذکر کنید؟

۲. چگونه میکروب‌ها به پاکسازی ایمونولوژیک مقاوم می‌شوند؟ برای هر مکانیسم حداقل یک مثال بزنید.

۳. دو نوع کلی اگزوتوکسین‌ها کدامند؟ برای هر نوع مثالی بزنید.

۴. اغلب واکسن‌های ضدباکتریایی آنتی‌بادی‌هایی را تحریک می‌کنند که از عفونت، گسترش یا فاکتورهای بیماریزایی باکتری‌ها جلوگیری می‌کنند. یک واکسن برای استافیلوکوکوس اورئوس طراحی نمایید که بتواند از عفونت و فاکتورهای بیماریزایی پیشگیری نماید و برداشت توسط فاگوسیت‌ها (اوپسونیزاسیون) را تسهیل کند.

پاسخ‌ها

۱. (۱) خوردن. مثال‌ها: شیگلا، باسیلوس سرئوس، اشریشیاکلی و گونه‌های ویبریو.

(۲) تنفس. مثال‌ها: گونه‌های مایکوباکتریوم، مایکوپلاسما پنومونیه، بوردتلا، استرپتوکوکوس، کلامیدوفیلا پنومونیه.

(۳) گزش بندپایان. مثال‌ها: ریکتزیا، ارلیشیا، کوکسیلا، فرانسیسلا، بورلیا بورگدورفری. (جدول ۱-۱۱)

۲. کپسول‌دار شدن. مثال: استرپتوکوکوس پنومونیه.
رشد درون سلولی. مثال: فرانسیسلا تولارنسیس.
پروتئاز ضد ایمنوگلوبین‌ها. مثال: نایسریا گونوره.
پروتئین متصل شونده به IgG. مثال: استافیلوکوکوس اورئوس. جلوگیری از ادغام فاگولیزوزوم: مثال‌ها: لژیونلا، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس.
مقاومت به آنزیم‌های لیزوزومی. مثال: سالمونلا تیفی موریوم.

۳. (۱) آنزیم‌های تخریب کننده. مثال: توکسین α *(فسفولیپاز C کلستریدیوم پرفرنجنس)*
(۲) A-B توکسین‌ها. مثال: توکسین تتانوس.
(۳) سوپر آنتی‌ژن‌ها: مثال: توکسین سندرم شوک توکسیک *استافیلوکوکوس اورئوس*.

۴. جهت پیشگیری از عفونت استافیلوکوکوس اورئوس می‌توان واکسنی طراحی نمود که با تحریک تولید آنتی‌بادی‌ها علیه اجزاء ساختاری باکتری، اوپسونیزاسیون آن را تسهیل نماید.

فصل ۱۲

نقش باکتری‌ها در بیماری

این فصل موارد ذکر شده در فصل‌های ۱۵ تا ۳۳ را که در آن فصل‌ها بر روی هر یک از ارگانیسم‌ها و بیماری‌های ناشی از آن‌ها متمرکز شده است، خلاصه نموده است. ما بر این باور هستیم که این روش مهمی در درک این که چگونه باکتری‌ها ایجاد بیماری می‌کنند، می‌باشد. از اینرو زمانی که فرد به یک عفونت مبتلا می‌شود یک پزشک به وسیله ارزیابی نشانه بالینی و بررسی لیست ارگانیسم‌هایی که احتمالا عامل بیماری هستند به تشخیص میرسد. اتیولوژی در برخی از بیماری‌ها مربوط به یک ارگانیسم است (مانند کزاز- *کلستریدیوم تتانی*). با این وجود، عمدتاً در بسیاری از موارد چندین ارگانیسم می‌تواند یک تصویر بالینی مشابهی را ایجاد کنند (مثلاً سپسیس، پنومونی، گاستروانتریت، مننژیت). بنابراین مدیریت بالینی عفونت‌ها دلالت بر روی قدرت ارائه یک تشخیص افتراقی صحیح است که این بسیار مهم است بدانیم کدام ارگانیسم به طور شایع مرتبط با روند عفونی خاص می‌باشد.

گسترش یک عفونت بستگی به تعاملات پیچیده‌ای از (۱) حساسیت میزبان به عفونت، (۲) قدرت بیماریزایی ارگانیسم، و (۳) فرصت برای واکنش بین میزبان و ارگانیسم دارد. خلاصه کردن تعاملات پیچیده‌ای که منجر به گسترش عفونت در هر سیستم ارگان می‌شود، در یک فصل غیرممکن است. این موضوع، هدف متن‌های جامع در بیماری عفونی می‌باشد. ، این فصل نسبتاً به ارائه نمودن مروری بسیار گسترده بر باکتری‌های شایع مرتبط با عفونت‌ها در قسمت‌های خاصی از بدن و با تظاهرات بالینی خاص تاکید دارد (جدول‌های ۱-۱۲ تا ۵-۱۲). از آنجاییکه بسیاری از فاکتورها، فراوانی نسبی که هر یک از ارگانیسم‌ها سبب بیماری می‌شوند را تحت تاثیر قرار می‌دهد (مثلا سن، بیماری زمینه ای، فاکتورهای اپیدمیولوژیک، ایمنی میزبان)، هیچ کوششی به منظور تعیین همه فاکتورهای مرتبط با بیماری ناشی از ارگانیسم‌های خاص انجام نشده است. بخشی از موارد عنوان شده از فصل‌های پیش‌رو و در متن‌های بیماری عفونی فراهم آورده شده است. علاوه بر این، نقش قارچ‌ها، ویروس‌ها و انگل‌ها در این فصل در نظر گرفته نشده است ولی در قسمت‌های بعدی این کتاب بررسی می‌شود.

جدول‌های ۱-۱۲ و ۲-۱۲ مجموعه‌ای خلاصه شده در خصوص نقش باکتری‌ها در بیماری‌های عفونی را شرح می‌دهند. به طور ساده جدول ۱-۱۲ لیستی از باکتری‌ها و بیماری‌های ایجاد شونده توسط آنها را ارائه می‌کند و جدول ۲-۱۲ لیستی از بیماری‌ها و باکتری‌های مرتبط با بیماری‌ها را نشان می‌دهد. متأسفانه هیچ یک از این جدول‌ها جامع نیستند، بیشتر بیماری‌ها با بسیاری از باکتری‌ها مرتبط هستند و لیست باکتری‌های مسئول اغلب بیماری‌ها کامل نیست. این دو جدول دستاوردهای مختلف راجع به فهم نقش باکتری‌ها در بیماری عفونی را ارائه می‌نمایند. به طور کلی دستاورد به دست آمده در این کتاب شناخت ارگانیسم‌ها، درک بیولوژی آنها همسو با توانایی آنها در ایجاد بیماری است. ما این دستاورد نسبتی را به کار بردیم زیرا احساس می‌کنیم که این روش زمینه‌ای برای دانشجویان در درک فرایند بیماری را فراهم می‌کند. از این رو ما تشخیص دادیم که به معرفی بیمار مبتلا به سندروم بیماری بپردازیم و دانشجو باید به خاطر آورد که کدام ارگانیسم‌ها می‌توانند مسئول این بیماری باشند. به این دلیل جدول ۲-۱۲ ارائه شده است. در این نسخه از کتاب میکروبیولوژی پزشکی، با استفاده از این خلاصه فصل‌ها به معرفی بحث‌های باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها پرداخته شده است. ما می‌دانیم که بحث‌های مربوط به مجموعه بزرگی از ارگانیسم‌ها ممکن است برای بسیاری از دانشجویانی که به آنها میکروبیولوژی آموخته می‌شود، گیج‌کننده باشد. ما امیدواریم که با استفاده از این فصل به عنوان یک مقدمه، بتوانیم چهارچوب مفیدی از فهرست‌بندی انواع ارگانیسم‌های عامل بیماری‌های مشابه را به دانشجویان ارائه نماییم.

جدول ۱-۱۲. مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
کوکسی‌های گرم مثبت هوازی و بیهوازی اختیاری			
انتروکوکوس فکالیس و انتروکوکوس فاسیوم	باکتریمی،پریتونیت،عفونت‌های مجرای ادراری، اندوکاردیت	در افراد مسن و در بیمارانی که در بیمارستان‌ها برای مدت طولانی بستری شده‌اند و آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف دریافت نموده‌اند.	پنی سیلن/ آمپی سیلین، یا ونکومایسین در ترکیب با جنتامایسین برای اندوکاردیت یا عفونت‌های شدید؛ لاینزولید، داپتومایسین، تیگسیکلین
استافیلوکوکوس اورئوس	عفونت‌های چرکی: زرد زخم، فولیکولیت، فورنکل‌ها، کربونکل‌ها، زخم‌ها، عفونت‌های منتشر: باکتریمی، اندوکاردیت، پنومونی، امپیما، استئومیلیت، آرتریت سپتیک، عفونت‌های مرتبط با توکسین: سندروم شوک توکسیک، سندروم فلسی شدن پوست، مسمومیت غذایی	کلونیزاسیون پوست و سطوح مخاطی انسان؛ زنده ماندن روی سطوح محیطی، قادر به رشد در دمای بالا و در غلظت‌های بالای نمک	عفونت‌های موضعی: تری‌متوپریم سولفامتوکسازول، داکسی‌سیکلین، کلیندامایسین یا لاینزولید عفونت‌های سیستمیک: اگزاسیلین (در صورت حساسیت) یا ونکومایسین، داپتومایسین، تیگسیکلین، یا لاینزولید
استافیلوکوکوس، کواگولاز منفی	عفونت‌های زخم، عفونت‌های مجرای ادراری، عفونت‌های کتتر و شانت، عفونت‌های وسایل پروتز	کلونیزاسیون پوست و سطوح مخاطی انسان، زنده ماندن در سطوح محیطی، توانایی رشد در دمای بالا	همانند استافیلوکوکوس اورئوس
استرپتوکوکوس پایوژنز (گروه A)	عفونت‌های چرکی: فارنژیت، تب مخملک، سینوزیت، عفونت پوست و بافت نرم (زرد زخم، باد سرخ، سلولیت، فاسیت نکروز دهنده)، سندروم شبیه شوک توکسیک، باکتریمی عفونت‌های غیر چرکی: تب روماتیسمی، گلومرولونفریت	جمعیت‌های مختلف	پنی‌سیلین V، آموکسی‌سیلین، ماکرولیدها، سفالوسپورین‌ها، کلیندامایسین، ونکومایسین، جراحی برای خروج بافت مرده در فاسیت نکروز دهنده
استرپتوکوکوس آگالاکتیه (گروه B)	بیماری در نوزادان (زودرس، دیررس): باکتریمی، پنومونی، منتژیت، اندومتریت پس از زایمان، عفونت زخم، عفونت بافت نرم و پوست، عفونت‌های مجرای ادراری	نوزادان، زنان حامله، بیماران مبتلا به دیابت و سرطان یا الکلی‌ها	پنی‌سیلین، سفالوسپورین‌ها، یا ونکومایسین
استرپتوکوکوس ویریدنس	تشکیل آبسه، سپتی سمی در بیماران نوتروپنیک، اندوکاردیت تحت حاد، عفونت‌های دندان، پوسیدگی دندان	بیماران با دریچه‌های قلبی غیرطبیعی، بیماران نوتروپنیک	پنی‌سیلین، پنی‌سیلین در ترکیب با آمینوگلیکوزید، سفالوسپورین وسیع‌الطیف، ونکومایسین

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
استرپتوکوکوس پنومونیه	پنومونی، سینوزیت، عفونت گوش میانی، مننژیت، پریتونیت باکتریایی خود به خود، اندوکاردیت، آرتریت سپتیک، باکتریمی	گوناگون: نوزادان، کودکان، بالغین با بیماری‌های مزمن، افراد مسن	پنی‌سیلین، لووفلوکساسین، سفالوسپورین‌ها، کلیندامایسین، سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف، ونکومایسین
باسیل گرم مثبت هوازی و بیهوازی اختیاری			
باسیلوس آنتراسیس	آنتراکس: جلدی، تنفسی، گوارشی	کارگران در تماس با حیوانات، حوادث میکروبیولوژیک، بیوتروریسم	سیاه زخم جلدی: آموکسی‌سیلین سیاه زخم تنفسی: سیپروفلوکساسین یا داکسی‌سیلین بعلاوه ریفامپین، ونکومایسین، پنی‌سیلین، ایمی‌پنم، کلیندامایسین یا کلاریترومایسین
باسیلوس سرئوس	مسمومیت غذایی، عفونت‌های چشمی، باکتریمی، پنومونی	غذای آلوده، آسیب تروماتیک چشم از طریق ورود خاک آلوده، استفاده از داروی تزریقی	مسمومیت غذایی: درمان علامتی، عفونت‌های دیگر: فلوروکینولون‌ها، یا ونکومایسین، کلیندامایسین و جنتامایسین
کورینه باکتریوم دیفتریه	دیفتری: تنفسی، جلدی	انتشار از طریق قطرات تنفسی به افراد غیر ایمن	پنی‌سیلین یا اریترومایسین برای حذف ارگانیسم و توقف تولید توکسین. ایمونیزاسیون با توکسوئید دیفتری
کورینه باکتریوم جیکئوم	عفونت‌های فرصت‌طلب، باکتریمی	افراد با ضعف سیستم ایمنی در معرض خطر بالا	ونکومایسین
کورینه باکتریوم اوره آ لیتیکوم	عفونت‌های مجرای ادراری شامل پیلونفریت با سنگ ادراری، باکتریمی	فاکتورهای خطر شامل: نقص سیستم ایمنی، نقص‌های ادراری ـ تناسلی زمینه‌ای، جراحی‌های اورولوژیک پیشین، سابقه آنتی بیوتیک درمانی	ونکومایسین
اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا	اریزیپلوئید (ضایعه موضعی پوست)، عفونت منتشر پوست، سپتی سمی	بیماری شغلی در قصابان، تولید کنندگان گوشت، کشاورزان، کارگران ماکیان، کارگران ماهی، و دامپزشکان	عفونت‌های موضعی: پنی‌سیلین، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین عفونت منتشر: سفتریاکسون، ایمی‌پنم

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
لیستریا مونوسایتوژنز	بیماری زودرس در نوزادان (گرانولوماتوز اینفانتی سپتیکا)، بیماری دیررس در نوزادان: مننژیت با سپتی سمی، بیماری شبه آنفلوانزا در بالغین، باکتریمی با بیماری منتشر در زنان باردار یا بیماران با نقص در ایمنی سلولی، مننژیت	میزبانان با نقص ایمنی، افراد مسن، نوزادان، زنان باردار، مصرف غذای آلوده	جنتامایسین بعلاوه پنی‌سیلین و آمپی‌سیلین
باکتریهای اسید فاست			
مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس	بیماری ریوی لوکالیزه، بیماری منتشر با درگیری چندین ارگان	بیماری لوکالیزه در بیماران با بیماری ریوی مزمن، بیماری منتشر در بیماران مبتلا به AIDS یا دیگر بیماران دارای نقص ایمنی	کلاریترومایسین یا آزیترومایسین در ترکیب با ریفابوتین یا اتامبوتول
مایکوباکتریوم لپره	جذام، طیفی از فرم توبرکلوئید تا فرم لپروماتوز	تماس نزدیک با فرد آلوده محتمل ترین عامل انتشار	داپسون و ریفابوتین برای فرم توبرکلوئیدی، کلوفازیمین برای فرم لپروماتوز
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس کمپلکس	توبرکلوزیس: ریوی، خارج ریوی	بیماران آلوده به ایدز در همه سنین در معرض خطر برای فرم فعال بیماری	درمان چند دارویی با ایزونیازید (INH)، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازینامید و بدنبال آن INH بعلاوه ریفامپین؛ سویه‌های مقاوم به چند دارو
نوکاردیا	بیماری‌های برونکوپولموناری، عفونت‌های جلدی اولیه یا ثانویه، آبسه‌های مغزی، مایستوما، عفونت‌های جلدی لنفاوی، سلولیت، آبسه‌های زیرجلدی	پاتوژن فرصت طلب در بیماران با نقص ایمنی با بیماری ریوی مزمن یا بیماران دارای نقص ایمنی با نقص‌هایی در سلول‌های T	تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول، برای عفونت‌های جلدی در افراد دارای ایمنی کارآمد، آمیکاسین، ایمی‌پنم و یا سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف برای عفونت منتشر یا عفونت در افراد دچار نقص ایمنی باید اضافه شود.
رودوکوکوس اکوئی	بیماری برونکوپولموناری، عفونت‌های فرصت طلب در بیماران با نقص ایمنی	پاتوژنی که اغلب در بیماران با نقص ایمنی (مانند بیماران مبتلا به ایدز، دریافت کنندگان پیوند) دیده می‌شود.	درمان ترکیبی با ونکومایسین، کارباپنم‌ها، آمینوگلیکوزیدها، سیپروفلوکساسین، ریفامپین

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
کوکسی‌های گرم منفی هوازی			
نایسریا گونوره	سوزاک، بیماری التهاب لگن، آرتریت سپتیک، پری‌هپاتیت، سپتی‌سمی	انتقال جنسی، انتقال بدون علامت	سفتریاکسون بعلاوه آزیترومایسین یا داکسی سایلکین
نایسریا مننژیتیدیس	مننژیت، سپتی‌سمی (مننگوکوکسمی)، پنومونی، آرتریت، اورتریت	افراد ناقل، انتقال از طریق آئروسل، بیشتر شایع در بچه‌ها و افراد بالغ جوان	سفتریاکسون، یا سفوتاکسیم
باسیل‌های گرم منفی هوازی و بیهوازی اختیاری			
اسینتوباکتر	پنومونی، سپتی سمی، عفونت‌های فرصت طلب، عفونت‌های مجرای ادرار، عفونت‌های زخم	عفونت‌های بیمارستانی	ایمی پنم یا سفتازیدیم در ترکیب با آمینوگلیکوزیدها برای عفونت‌های شدید، مقاومت دارویی به طور فزاینده‌ای شایع است
آئروموناس	عفونت‌های زخم، گاستروانتریت	افراد سالم، بیماران دارای نقص سیستم ایمنی	سیپروفلوکساسین، تری‌متوپریم، سولفامتوکسازول، جنتامایسین،یا آمیکاسین به عنوان درمان جایگزین
بارتونلا باسیلی فورمیس	بیماری کاریون (تب اورویا) بعلاوه زگیل پروآنا (Peruvian Wart)	گزش پشه خاکی آلوده	کلرامفنیکل بعلاوه پنی‌سیلین
بارتونلا هنسله	آنژیوماتوز باسیلی (BA)، اندوکاردیت تحت حاد، بیماری خراش گربه (CSD)	در افراد سالم (اندوکاردیت، CSD) و بیماران با نقص سیستم ایمنی (BA)	آزیترومایسین، اریترومایسین یا داکسی سایکلین
بارتونلا کوینتانا	تب خندق (TF)، اندوکاردیت تحت حاد، آنژیوماتوز باسیلی (BA).	در افراد سالم (TF، اندوکاردیت) یا در افراد با نقص سیستم ایمنی (BA)	آزیترومایسین، اریترومایسین یا داکسی‌سایکیلین
بوردتلا پرتوسیس، بوردتلا پاراپرتوسیس	پرتوسیس (سیاه سرفه)	انتقال توسط آئروسل‌ها، بیماری‌های شدید در نوزادان و بیماری خفیف‌تر در بالغین	درمان حمایتی، اریترومایسین (یا دیگر ماکرولیدها) برای کاهش عفونت‌زایی و آزیترومایسین برای پروفیلاکسی در تماس‌ها
بروسلا	بروسلوزیس	تماس با بزها، گوسفندان، گاو یا سایر حیوانات آلوده، بیوتروریسم	داکسی سایکلین بعلاوه ریفامپین، تری متوپریم ـ سولفامتوکسازول

جدول ۱-۱۲. مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
بورخولدریا سپاسیا کمپلکس	عفونت‌های ریوی، عفونت‌های فرصت طلب	افراد دارای نقص سیستم ایمنی، مخصوصا بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس و بیماری گرانولوماتوز مزمن	تری متوپریم - سولفامتوکسازول، پی پراسیلین، سفتازیدیم یا سیپروفلوکساسین به عنوان درمان جایگزین اگر به تری متوپریم - سولفامتوکسازول مقاوم باشد.
بورخولدریا پسودومالئی	ملیوئیدوزیس (بیماری ریوی بدون علامت تا شدید)	پاتوژن فرصت طلب	تری متوپریم سولفامتوکسازول بعلاوه سفتازیدیم
کمپیلوباکتر ژژونی، کمپیلوباکتر کلی، کمپیلوباکتر آپسالینسیس	گاستروانتریت	عفونت‌های زئونوز به دنبال مصرف غذای آلوده، شیر یا آب	خود محدود شونده، درمان عفونت‌های شدید با آزیترومایسین، تتراسایکلین، یا فلوروکینولون‌ها به عنوان درمان جایگزین
کمپیلوباکتر فتوس	سپتی سمی، مننژیت، گاستروانتریت، سقط خود به خودی	عفونت در افراد مسن، بیماران دارای نقص سیستم ایمنی	آمینوگلیکوزیدها، کارباپنم‌ها، کلرامفنیکل
کاردیوباکتریوم هومینیس	اندوکاردیت تحت حاد	پاتوژن فرصت طلب در بیماران با آسیب‌های پیشین دریچه قلبی	پنی‌سیلین یا آمپی‌سیلین
ایکنلا کورودنس	اندوکاردیت تحت حاد، عفونت‌های زخم	زخم‌های ناشی از گاز گرفتگی انسان، پاتوژن فرصت طلب در بیماران با آسیب‌های پیشین در دریچه‌های قلبی	پنی‌سیلین، سفالوسپورین‌ها، تتراسایکلین یا فلوروکینولون‌ها
اشریشیاکلی انتروپاتوژنیک (EPEC)	اسهال آبکی و استفراغ	نوزادان در کشورهای در حال توسعه	ناشناخته
اشریشیاکلی تولیدکننده توکسین‌شیگا (STEC)	اسهال آبکی، کولیت هموراژیک، سندروم اورمی همولیتیک	انتقال از طریق غذا، انتقال از طریق آب، شایع در کشورهای توسعه یافته	منع مصرف آنتی -بیوتیک‌ها
اشریشیاکلی انتروتوکسیژنیک (ETEC)	اسهال آبکی	اسهال در کودکان در کشورهای در حال توسعه، اسهال مسافران	سیپروفلوکساسین به صورت کوتاه مدت (مقاومت سطح بالا)
اشریشیاکلی انترواگریگیتیو (EAEC)	اسهال همراه با موکوس	اسهال در کودکان	فلوروکینولون‌ها در بیماران مبتلا به ایدز
اشریشیاکلی انترواینویسیو (EIEC)	اسهال آبکی، کولیت همورژایک	اسهال در کودکان در کشورهای در حال توسعه	آنتی بیوتیک‌ها باعث کاهش دوره بیماری و عفونت زایی می‌شوند.
اشریشیاکلی‌یوروپاتوژنیک	سیستیت،پیلونفریت	زنان فعال از نظر جنسی	تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول، فلوروکینولون‌ها

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
اشریشیاکلی مرتبط با مننژیت (meninigitis associated)	مننژیت حاد	نوزادان	سفالوسپورین‌های وسیع الطیف
فرانسیسلا تولارنسیس	تولارمی: اولسروگلاندولار، اکولوگلاندولار، پنومونی	گزش کنه، تماس با خرگوش‌های آلوده، بیوترویسم	داکسی‌سایکلین یا سیپروفلوکساسین برای عفونت‌های ملایم، جنتامایسین برای عفونت‌های شدید اضافه می‌شود.
هموفیلوس آنفلوانزا	سویه‌های تیپ B دارای کپسول: مننژیت، سپتی سمی، سلولیت، اپیگلوتیت، سویه‌های بدون کپسول: عفونت گوش میانی، سینوزیت، برونشیت، پنومونی	انتقال از طریق آئروسل در بچه‌های جوان غیر ایمن، گسترش از مجرای تنفسی فوقانی در بیماران سالخورده با بیماری تنفسی مزمن	سفالوسپورین‌های وسیع الطیف، آزیترومایسین یا فلوروکینولون، بسیاری از سویه‌های مقاوم به آمپی سیلین می‌باشند
هلیکوباکتر پیلوری	زخم‌های گاستریت، پپتیک، دئودنوم، آدنوکارسینومای معدی	عفونت‌ها به ویژه در افراد در طبقه اجتماعی پایین یا در کشورهای در حال توسعه شایع هستند.	درمان چند دارویی: اومپرازول + آموکسی سایکلین + کلاریترومایسین
کینگلا کینگا	اندوکاردیت تحت حاد	پاتوژن فرصت طلب در بیماران با آسیب پیشین دریچه قلبی	بتالاکتام با مهار کننده بتالاکتاماز، سفالوسپورین‌ها، ماکرولیدها، تتراسایکلین، فلوروکینولون
کلبسیلا پنومونیه	پنومونی، عفونت‌های مجرای ادراری	عفونت‌های بیمارستانی، الکلیسم	سفالوسپورین‌ها، فلوروکینولون‌ها، کارباپنم‌ها، سویه‌های مقاوم به چند دارو بطور فزاینده‌ای شایع هستند.
لژیونلا پنوموفیلا	بیماری لژیونر (پنومونی)، تب پونتیاک (بیماری شبه آنفلوانزا)	منتقل‌شونده از طریق آب، سالخوردگان و بیماران با نقص سیستم ایمنی	ماکرولیدها (اریترومایسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین)، فلوروکینولون‌ها به عنوان درمان جایگزین استفاده می‌شوند.
موراکسلا کاتارالیس	برونکوپنومونی، عفونت‌های گوش، چشم	کودکان، بیماران با ضعف سیستم تنفسی	سفالوسپورین‌ها، آموکسی سیلین / کلاوولانیک اسید
پروتئوس میرابیلیس	عفونت‌های مجرای ادراری، عفونت‌های زخم	ایجاد اختلالات ساختاری در مجرای ادراری	آموکسی سیلین، تری متوپریم /سولفامتوکسازول، سفالوسپورین‌ها، فلوروکینولون‌ها

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
پسودوموناس آئروژینوزا	ریوی، عفونت پوستی اولیه، و بافت نرم، زخم‌های سوختگی، فولیکولیت، استئوکندریت، عفونت مجرای ادراری، عفونت‌های گوش یا چشم، باکتریمی، اندوکاردیت	عفونت‌های بیمارستانی	عموما نیاز به درمان ترکیبی (مثلا آمینوگلیکوزید با سفالوسپورین‌های وسیع الطیف، پی پراسیلین- تازوباکتام یا کارباپنم)
سالمونلا انتریکا	اسهال، تب روده‌ای (سرووار تایفی)	غذای آلوده، بیماران دارای نقص سیستم ایمنی در خطر بالاتر برای باکتریمی	احتمال حاملین طولانی مدت در درمان اسهال ساده، فلوروکینولون‌ها برای تب روده ای
سراشیا، انتروباکتر	پنومونی، عفونت‌های مجرای ادراری، عفونت‌های زخم	عفونت‌های بیمارستانی	کارباپنم‌ها، پی پراسیلین - تازوباکتام
شیگلا	اسهال باسیلی	آب یا غذای آلوده، انتشار فرد به فرد	آمپی سیلین، تری متوپریم - سولفامتوکسازول، فلوروکینولون‌ها
استنوتروفوموناس مالتوفیلیا	عفونت‌های موضعی و سیستمیک گوناگون وسیع	عفونت‌های بیمارستانی	تری متوپریم - سولفامتوکسازول، داکسی سایکلین یا سفتازیدیم به عنوان جایگزین
استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس	تب گاز گرفتگی موش، تب هاورهیل	گاز گرفتگی رت یا سایر جوندگان کوچک، مصرف آب یا غذای آلوده	پنی‌سیلین، تترا سایکلین
ویبریو کلرا	اسهال آبکی شدید، سپتی سمی (Septicemia)	کودکان و بالغین درکشورهای در حال توسعه	جایگزین کردن مایعات از دست رفته، داکسی سایکلین، آزیترومایسین یا سیپروفلوکساسین به عنوان جایگزین
ویبریو پاراهمولیتیکوس	اسهال آبکی، عفونت زخم	طغیان‌های مرتبط با غذاهای دریایی	جایگزین کردن مایعات از دست رفته، داکسی سیکلین+سفتریاکسون برای عفونت زخم
ویبریو وولنیفیکوس	عفونت‌های زخم، سپتی سمی اولیه	افراد با نقص ایمنی با سابقه هپاتیت یا بیماری‌های مزمن	مینوسایکلین یا داکسی سیکلین + سفتریاکسون یا سفوتاکسیم
بی‌هوازی‌ها			
اکتینومایسس	اکتینومایکوزیس: صورتی - گردنی، توراسیک، شکمی، لگنی، سیستم عصبی مرکزی	کلونیزاسیون در سطح مخاطی انسان (اوروفارنکس، روده، واژن)	دبریدمان جراحی، پنی‌سیلین، کارباپنم‌ها، ماکرولیدها، یا کلیندامایسین به عنوان داروهای جایگزین
باکتروئیدس فراژیلیس	عفونت‌های چند میکروبی شکم، عفونت تناسلی زنان، پوست و بافت‌های نرم	ساکن نرمال مجاری گوارشی	مترونیدازول، کارباپنم‌ها؛ پیپراسیلین / تازوباکتام

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
کلستریدیوم بوتولینوم	بوتولیسم: منتقل‌شونده از طریق غذا، نوزاد، زخم	یافت شونده در محیط (مثلا خاک، آب، فاضلاب) و مجرای معدی روده ای حیوان‌ها و انسان‌ها	حمایت ونتیلاتوری+ مترونیدازول یا پنی‌سیلین+ استفاده از آنتی توکسین بوتولینوم سه جزئی
کلستریدیوم دیفیسیل	اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک، کولیت با غشاء کاذب	کلونیزه کننده مجرای معدی روده ای و مجرای تناسلی زنان، آلوده کننده محیط بیمارستانی، سابقه مصرف آنتی بیوتیک	قطع آنتی بیوتیک‌های مشکل زا، مترونیدازول یا ونکومایسین
کلستریدیوم پرفرنجنس	عفونت‌های بافت نرم، سلولیت، میوزیت، میونکروز، مسمومیت غذایی، سپتی سمی، انتریت نکروزان	یافت شونده در محیط (مثلا خاک،آب، فاضلاب) و مجرای معدی روده ای حیوانات و انسان‌ها	مداخله جراحی + پنی‌سیلین
کلستریدیوم تتانی	کزاز: ژنرالیزه، لوکالیزه، نوزادی	یافت شونده در محیط (خاک، آب، فاضلاب) و مجرای معدی روده ای حیوانات و انسان‌ها	تمیز کردن زخم + پنی‌سیلین یا مترونیدازول، ایمونیزاسیون غیرفعال + واکسیناسیون با توکسوئید کزاز
پروپیونی باکتریوم آکنس	آکنه: عفونت‌های فرصت طلب (مثلا کتترها، شانت‌ها، و دیگر وسایل مصنوعی)	کلونیزه کننده پوست و سطوح مخاطی انسان	درمان آکنه با بنزوئیل پراکسید + کلیندامایسین یا اریترومایسین
آناپلاسما، ارلیشیا، ریکتزیا، کوکسیلا، مایکوپلاسما، کلامیدیا			
آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم	آناپلاسموزیس (ارلیشیوزس گرانولوسیتیک)	انتقال به وسیله گزش کنه (ایکسودس)	داکسی سایکلین، ریفامپین به عنوان درمان جایگزین
کلامیدیا تراکوماتیس	تراخم، کونژونکتویت و پنومونی در نوزادان، اورتریت، سرویسیت، پروکتیت، سالپنژیت، لنفوگرانولوم ونروم	تراخم در کشورهای در حال توسعه، تماس با ترشحات عفونی در طی تولد یا فعالیت‌های جنسی	داکسی سایکلین، اریترومایسین یا آزیترومایسین، فلوروکینولون‌ها
کلامیدوفیلا پنومونیه	پنومونی: بیماری کاردیوواسکولار (؟)	کودکان، بالغین جوان	ماکرولیدها، داکسی سیکلین، لووفلوکساسین
کلامیدوفیلا پسیتاسی	پنومونی	تماس با پرندگان و ترشحات آن‌ها	داکسی سیکلین یا ماکرولیدها
کوکسیلا بورنتی	تب کیو: حاد (تب، سردرد، لرز، میالژی، هپاتیت گرانولوماتوز)، و مزمن (اندوکاردیت، اختلال عملکردی کبد)	افراد در تماس با دام‌های اهلی آلوده عمدتا اکتساب شونده از طریق استنشاق، نسبتا غیر شایع در ایالات متحده	بیماری حاد: داکسی سیکلین بیمای مزمن: داکسی سیکلین + هیدروکسی کلروکین؛ فلوروکینولون به عنوان داروی جایگزین داکسی سایکلین

جدول ۱-۱۲: مروری بر پاتوژن‌های باکتریایی انتخاب شده (ادامه)

ارگانیسم	اشکال بالینی	ویژگی‌های اپیدمیولوژیک	درمان
ارلیشیا چافنسیس	ارلیشیوزیس منوسیتیک	انتقال توسط گزش کنه (آمبلیوما)	داکسی سایکلین، ریفامپین به عنوان درمان جایگزین
مایکوپلاسما پنومونیه	تراکئوبرونشیت، فارنژیت پنومونی آتیپیک	بیماری علامت دار بیشتر شایع در کودکان نسبت به بالغین، بیماری‌های شدید در بیماران دارای هیپوگاماگلوبولینمی	اریترومایسین، داکسی سیکلین، فلوروکینولون‌ها
ریکتزیا ریکتزی	تب لکه ای کوه‌های راکی	بیشتر شایع در پیاده روی کنندگان و دیگر افرادی که مدت طولانی را در بیرون سپری می‌نمایند، انتقال به وسیله گزش کنه (درماسنتور در ایالات متحده)	داکسی سایکلین، فلوروکینولون‌ها به عنوان درمان جایگزین استفاده می‌شوند.
اسپیروکت‌ها			
بورلیا بورگدورفری، بورلیا گارینی، بورلیا افضلی	بیماری لایم: اریتمای مهاجر، قلبی، نورولوژیک، یا اختلالات روماتولوژیک	انتقال به وسیله گزش کنه‌ها (ایکسودس)	اولیه: آموکسی سیلین، داکسی سیکلین، سفوروکسیم تأخیری: سفتریاکسون، سفوتاکسیم و یا پنی‌سیلین G
بورلیا رکورانتیس	تب راجعه اپیدمیک	انتقال به وسیله شپش بدن انسان، فاقد میزبان حیوانی	تتراسایکلین‌ها، پنی‌سیلین‌ها
گونه‌های بورلیا	تب راجعه اندمیک	انتقال به وسیله گزش کنه (اورنیتودوروس)، جوندگان و پستانداران کوچک به عنوان مخزن	تتراسایکلین‌ها، پنی‌سیلین
لپتوسپیرا اینتروگانس	لپتوسپیروزیس: خفیف، بیماری شبه ویروسی تا بیماری شدید چند ارگانی (بیماری ویل)	انتقال از طریق تماس با ادرار یا بافت‌های آلوده جوندگان، سگ‌ها، حیوانات مزرعه، حیوانات وحشی	پنی‌سیلین، داکسی سایکلین‌ها
ترپونما پالیدوم	سیفلیس: اولیه، ثانویه، مرحله سوم، مادرزادی	انتقال مادرزادی یا از طریق تماس جنسی	پنی‌سیلین‌ها، داکسی‌سیکلین یا آزیترومایسین به عنوان درمان جایگزین

AAF، فیمبریه چسبنده تجمع‌کننده؛ AIDS، سندروم نقص ایمنی اکتسابی؛ EAEC اشریشیاکلی انترواگرگیتیو؛ STEC، اشریشیاکلی تولیدکننده توکسین شیگا؛ EIEC، اشریشیاکلی انترواینویسیو؛ EPEC، انتروپاتوژنیک اشریشیاکلی؛ ETEC، اشریشیاکلی انتروتوکسی ژنیک؛ GI، گاستروانتستینال؛ HIV، ویروس نقص ایمنی انسان.

جدول ۲-۱۲ خلاصه‌ای از باکتری‌های مرتبط با بیماری انسانی

سیستم درگیرشونده	پاتوژن‌ها
عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی	
فارنژیت	**استرپتوکوکوس پایوژنز**، استرپتوکوکوس گروه C، آرکانوباکتریوم همولیتیکوم، کلامیدوفیلا پنومونیه، نایسریا گونوره، کورینه باکتریوم دیفتریه، کورینه باکتریوم اولسرانس، مایکوپلاسما پنومونیه، فرانسیسلا تولارنسیس
سینوزیت	**استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا، مخلوطی از هوازی‌ها و بیهوازی‌ها، موراکسلا کاتارالیس**، استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس گروه A، پسودوموناس آئروژینوزا و سایر باسیل‌های گرم منفی
اپی گلوتیت	هموفیلوس آنفلوانزا، استرپتوکوکوس پنومونیه، استافیلوکوکوس اورئوس
عفونت‌های گوش	
عفونت گوش خارجی	**پسودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوکوس اورئوس**، استرپتوکوکوس گروه A
عفونت گوش میانی	**استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا، موراکسلا کاتارالیس**، استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس گروه A، مخلوطی از بیهوازی‌ها و هوازی‌ها
عفونت‌های چشم	
کونژنکتیویت	**استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس اجیپتیوس**، نایسریا گونوره، پسودوموناس آئروژینوزا، فرانسیسلا تولارنسیس، کلامیدیا تراکوماتیس
کراتیت	**استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پنومونیه، پسودوموناس آئروژینوزا**، استرپتوکوکوس گروه A، پروتئوس میرابیلیس، و دیگر انتروباکتریاسه‌ها، گونه‌های باسیلوس، نایسریا گونوره
اندوفتالمیت	**باسیلوس سرئوس، استافیلوکوکوس اورئوس، پسودوموناس آئروژینوزا**، استافیلوکوکوس کواگولاز منفی، گونه‌های پروپیونی باکتریوم، گونه‌های کورینه باکتریوم
عفونت‌های برونشیال و پلوروپولموناری	
برونشیت	**موراکسلا کاتارالیس، هموفلوس آنفلوانزا، استرپتوکوکوس پنومونیه**، بوردتلا پرتوسیس، مایکوپلاسما پنومونیه، کلامیدیوفیلا پنومونیه
امپیما	**استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پنومونیه، استرپتوکوکوس گروه A**، باکتریوئیدس فراژیلیس، کلبسیلا پنومونیه و دیگر انتروباکتریاسیه‌ها، گونه‌های اکتینومایسس، گونه‌های نوکاردیا، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها
پنومونی	**استرپتوکوکوس پنومونیه، استافیلوکوکوس اورئوس، کلبسیلا پنومونیه و سایر انتروباکتریاسیه**، موراکسلا کاتارالیس، هموفیلوس آنفلوانزا، نایسریا مننژیتیدیس، مایکوپلاسما پنومونیه، کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدیوفیلا پنومونیه، کلامیدوفیلا پسی تاسی، پسودوموناس آئروژینوزا، گونه‌های بورخولدریا، گونه‌های لژیونلا، فرانسیسلا تولارنسیس، باکتروئیدس فراژیلیس، گونه‌های نوکاردیا، رودوکوکوس اکویی، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها، کوکسیلا بورنتی، ریکتزیا ریکتزی و بسیاری از دیگر گونه‌ها
عفونت‌های مجرای ادراری	

جدول ۲-۱۲ خلاصه‌ای از باکتری‌های مرتبط با بیماری انسانی (ادامه)

سیستم درگیرشونده	پاتوژن‌ها
سیستیت و پیلونفریت	**اشریشیاکلی، پروتئوس میرابیلیس، دیگر انتروباکتریاسیه‌ها**، پسودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس، استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، استرپتوکوکوس گروه B، گونه‌های انتروکوکوس، آئروکوکوس یورینه آ، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس
سنگ‌های کلیوی	**پروتئوس میرابیلیس**، مورگانلا مورگانی، کلبسیلا پنومونیه، کورینه باکتریوم اوره آ لیتیکوم، استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس، اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم
آبسه‌های کلیوی	**استافیلوکوکوس اورئوس**، مخلوط باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس
پروستاتیت	**اشریشیاکلی**، کلبسیلا پنومونیه، دیگر انتروباکتریاسیه‌ها، گونه‌های انتروکوکوس، نایسریا گونوره، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها
عفونت‌های داخل شکمی	
پریتونیت	**اشریشیاکلی، باکتروئیدس فراژیلیس و دیگر گونه‌ها، گونه‌های انتروکوکوس،** کلبسیلا پنومونیه و دیگر انتروباکتریاسه‌ها، پسودوموناس آئروژینوزا، استرپتوکوکوس پنومونیه، استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های فوزوباکتریوم، گونه‌های کلستریدیوم، مخلوط کوکسی‌های بی‌هوازی، نایسریا گونوره، کلامیدیا تراکوماتیس، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس
پریتونیت مرتبط با دیالیز	**استافیلوکوکوس کواگولاز منفی**، استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های استرپتوکوکوس، گونه‌های کورینه باکتریوم، گونه‌های پروپیونی باکتریوم، اشریشیاکلی و دیگر انتروباکتریاسه‌ها، پسودوموناس آئروژینوزا، گونه‌های اسینتوباکتر
عفونت‌های قلبی ـ عروقی	
اندوکاردیت	**استرپتوکوکوس ویریدنس، استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی**، استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های آگرگاتی باکتر، کاردیوباکترهومینیس، ایکنلاکورودنس، کینگلاکینگا، استرپتوکوکوس پنومونیه، گونه‌های آبیوتروفیا، روتیا موسی لاگینوزا، گونه‌های انتروکوکوس، گونه‌های بارتونلا، کوکسیلا بورنتی، گونه‌های بروسلا، اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا، انتروباکتریاسه، پسودوموناس آئروژینوزا، گونه‌های کورینه باکتریوم، گونه‌های پروپیونی باکتریوم
میوکاردیت	**استافیلوکوکوس اورئوس**، کورینه‌باکتریوم دیفتریه، کلستریدیوم پرفرنجنس، استرپتوکوکوس گروه A، بورلیا بورگدورفری، نایسریا منتژیتیدیس، مایکوپلاسما پنومونیه، کلامیدوفیلا پنومونیه، کلامیدوفیلا پسی تاسی، ریکتزیا ریکتزی، اورینتیا تسوتسوگاموشی
پریکاردیت	**استافیلوکوکوس اورئوس**، استرپتوکوکوس پنومونیه، نایسریا گونوره، نایسریا منتژیتیدیس، مایکوپلاسما پنومونیه، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها
سپسیس	
سپسیس عمومی	**استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی، اشریشیاکلی، گونه‌های کلبسیلا،** گونه‌های انتروباکتر، پروتئوس میرابیلیس، سایر انتروباکتریاسیه،استرپتوکوکوس پنومونیه و سایر گونه‌ها، گونه‌های انتروکوکوس، پسودوموناس آئرژینوزا، بسیاری از دیگر باکتری‌ها
سپسیس مرتبط با انتقال خون (Transfusion associated Sepsis)	**استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی**، استافیلوکوکوس اورئوس، یرسینیا انتروکولیتیکا، گروه پسودوموناس فلورسنس، گونه‌های سالمونلا، دیگر انتروباکتریاسه‌ها، کمپیلوباکتر ژژونی و دیگر گونه‌ها، باسیلوس سرئوس و دیگر گونه‌ها

جدول ۲-۱۲ خلاصه‌ای از باکتری‌های مرتبط با بیماری انسانی (ادامه)

سیستم درگیرشونده	پاتوژن‌ها
ترومبوفلبیت سپتیک (Septic Thrombophlebitis)	**استافیلوکوکوس اورئوس، باکتروئیدس فراژیلیس**، گونه‌های کلبسیلا، گونه‌های انتروباکتر، پسودوموناس آئروژینوزا، گونه‌های فوزوباکتریوم، کمپیلوباکترفتوس
عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی	
مننژیت	**استرپتوکوکوس گروه B، استرپتوکوکوس پنومونیه، نایسریا مننژیتیدیس، لیستریا مونوسایتوژنز، هموفیلوس آنفلوآنزا**، اشریشیاکلی، دیگر انتروباکتریاسه‌ها، استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی، گونه‌های پروپیونی باکتریوم، گونه‌های نوکاردیا، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها، بورلیا بورگدورفری، گونه‌های لپتوسپیرا، ترپونما پالیدوم، گونه‌های بروسلا
آنسفالیت	لیستریا مونوسایتوژنز، ترپونما پالیدوم، گونه‌های لپتوسپیرا، گونه‌های اکتینومایسس، گونه‌های نوکاردیا، گونه‌های بورلیا، ریکتزیا ریکتزی، کوکسیلا بورنتی، مایکوپلاسما پنومونیه، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها
آبسه‌های مغزی	**استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های فوزوباکتریوم، گونه‌های پپتواسترپتوکوکوس، دیگر کوکسی‌های بی‌هوازی**، انتروباکتریاسیه، پسودوموناس آئروژینوزا، استرپتوکوکوس‌های ویریدنس، گونه‌های باکتریوئیدس، گونه‌های پرووتلا، گونه‌های پروفیروموناس، گونه‌های اکتینومایسس، کلستریدیوم پرفرنجنس، لیستریا مونوسایتوژنز، گونه‌های نوکاردیا، رودوکوکوس اکوئی، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها
امپیمای ساب دورال	**استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پنومونیه**، استرپتوکوکوس گروه B، نایسریا مننژیتیدیس، مخلوط هوازی‌ها و بی‌هوازی‌ها
عفونت‌های بافت نرم و پوست	
زرد زخم	**استرپتوکوکوس گروه A، استافیلوکوکوس اورئوس**
فولیکولیت	**استافیلوکوکوس اورئوس، پسودوموناس آئروژینوزا**
فورنکل‌ها و کربونکل‌ها	**استافیلوکوکوس اورئوس**
التهاب ناخن	**استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس گروه A**، پسودوموناس آئروژینوزا
باد سرخ	**استرپتوکوکوس گروه A**
سلولیت	**استرپتوکوکوس گروه A، استافیلوکوکوس اورئوس**، هموفیلوس آنفلوانزا، بسیاری از دیگر باکتری‌ها
فاسیت و سلولیت نکروز دهنده	**استرپتوکوکوس گروه A، کلستریدیوم پرفرنجنس** و دیگر گونه‌ها، باکتریوئیدس فراژیلیس، دیگر بیهوازی‌ها، انتروباکتریاسیه، پسودوموناس آئروژینوزا
آنژیوماتوز باسیلی	**بارتونلا کوینتانا، بارتونلا هنسله**
عفونت‌های ناشی از سوختگی	**پسودوموناس آئروژینوزا، گونه‌های انتروباکتر، گونه‌های انتروکوکوس، استافیلوکوکوس** اورئوس، استرپتوکوکوس گروه A ، بسیاری از دیگر باکتری‌ها
زخم ناشی از گاز گرفتگی	**ایکنلا کورودنس، پاستورلا مولتی سیدا**، پاستورلا کنیس، استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس گروه A، مخلوطی از بیهوازی‌ها و هوازی‌ها، بسیاری از باسیل‌های گرم منفی
زخم‌های جراحی	**استافیلوکوکوس اورئوس**، استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی، استرپتوکوکوس گروه A و B، کلستریدیوم پرفرنجس، گونه‌های کورینه باکتریوم، بسیاری از دیگر باکتری‌ها

جدول ۲-۱۲ خلاصه‌ای از باکتری‌های مرتبط با بیماری انسانی (ادامه)

سیستم درگیرشونده	پاتوژن‌ها
زخم ناشی از ضربه	**گونه‌های باسیلوس، استافیلوکوکوس اورئوس**، استرپتوکوکوس گروه A، بسیاری از باسیل‌های گرم منفی، مایکوباکتریوم های تند رشد
عفونت‌های گوارشی	
اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک	کلستریدیوم دیفیسیل، استافیلوکوکوس اورئوس
گاستریت	**هلیکوباکتری پیلوری**
گاستروانتریت	**گونه‌های سالمونلا، گونه‌های شیگلا، کمپیلوباکتر ژژونی و کولی، ویبریو کلرا، ویبریو پاراهمولیتیکوس، اشریشیاکلی (STEC، EIEC، EAEC، EPEC، ETEC)، باسیلوس سرئوس**، یرسینیا انتروکولیتیکا، ادواردسیلا تاردا، پسودوموناس آئروژینوزا، گونه‌های آئروموناس، پلزیوموناس شیگلوئیدس، باکتروئیدس فراژیلیس، کلستریدیوم بوتولینوم، کلستریدیوم پرفرنجنس
مسمومیت غذایی (Food Intoxication)	**استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سرئوس**، کلستریدیوم بوتولینوم، کلستریدیوم پرفرنجنس
پروکتیت	**نایسریا گونوره**، کلامیدیا تراکوماتیس، ترپونما پالیدوم
عفونت‌های استخوان و مفصل	
استئومیلیت	**استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های سالمونلا**، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها، استرپتوکوکوس بتا همولیتیک، استرپتوکوکوس پنومونیه، اشریشیاکلی ودیگر انتروباکتریاسه‌ها، پسودوموناس آئروژینوزا، و بسیاری از باکتری‌های کمتر شایع
آرتریت	**استافیلوکوکوس اورئوس، نایسریا گونوره**، استرپتوکوکوس پنومونیه، گونه‌های سالمونلا، پاستورلا مولتو سیدا، گونه‌های مایکوباکتریوم
عفونت‌های مرتبط با پروتز (Prosthetic-associated Ifections)	**استافلیوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس کواگولاز منفی**، استرپتوکوکوس گروه A، استرپتوکوکوس‌های ویریدنس، گونه‌های کورینه باکتریوم، گونه‌های پروپیونی باکتریوم، گونه‌های پپتواسترپتوکوکوس، دیگر کوکسی‌ها بیهوازی
عفونت‌های تناسلی	
زخم‌های تناسلی	**ترپونما پالیدوم، هموفیلوس دوکره ای**، کلامیدیا تراکوماتیس، فرانسیسلا تولارنسیس، کلبسیلا گرانولوماتیس، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس
اورتریت	**نایسریا گونوره، کلامیدیا تراکوماتیس**، مایکوپلاسما جنیتالیوم، اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم
واژینیت	**مایکوپلاسما هومینیس، گونه‌های موبیلونکوس، سایر گونه‌های بی‌هوازی، گاردنلا واژینالیس**
سرویسیت	**نایسریا گونوره، کلامیدیا تراکوماتیس**، مایکوپلاسما جنیتالیوم، نایسریا مننژیتیدیس، استرپتوکوکوس گروه B، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، گونه‌های اکتینومایسس
عفونت‌های گرانولوماتوز	
عمومی	**مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و دیگر گونه‌ها، گونه‌های نوکاردیا، ترپونما پالیدوم**، گونه‌های بروسلا، فرانسیسلا تولارنسیس، لیستریا مونوسایتوژنز، بورخولدریا پسودومالئی، گونه‌های اکتینومایسس، بارتونلا هنسله، تروفریما ویپلی، کلامیدیا تراکوماتیس، کوکسیلا بورنتی

EAEC، انترواگرگیتیو ایکلای؛ STEC؛ تولید کننده شیگا توکسین (انتروهموراژیک).

ارگانیسم‌هایی که Bold هستند شایع ترین پاتوژن‌ها می‌باشند.

جدول ۳-۱۲. باکتری‌های انتخاب شده در ارتباط با بیماری‌های منتقل‌شونده از طریق غذا

ارگانیسم	غذاهای گرفتار کننده
گونه‌های آئروموناس	گوشت‌ها، فرآورده‌های لبنی، غذاهای فرآوری‌شده
باسیلوس سرئوس	برنج سرخ شده، گوشت‌ها، سبزیجات
گونه‌های بروسلا	فرآورده‌های لبنی غیر پاستوریزه، گوشت
گونه‌های کمپیلوباکتر	ماکیان، فرآورده‌های لبنی غیر پاستوریزه
کلستریدیوم بوتولینوم	سبزیجات، میوه‌ها، ماهی، عسل
کلستریدیوم پرفرنجنس	گوشت گاو، ماکیان، خوک، آبگوشت
اشریشیاکلی	گوشت گاو، شیر غیر پاستوریزه، آب میوه، میوه‌ها، سبزیجات، کاهو
فرانسیسلا تولارنسیس	گوشت خرگوش
لیستریا مونوسایتوژنز	فرآورده‌های لبنی غیر پاستوریزه، سالاد کلم، ماکیان، گوشت‌های خرد شده سرد (Cold-Cut meats)
پلزیوموناس شیگلوئیدس	غذای دریایی
گونه‌های سالمونلا	ماکیان، فرآورده‌های لبنی غیر پاستوریزه
گونه‌های شیگلا	تخم مرغ‌ها، کاهو
استافیلوکوکوس اورئوس	ران خوک نمک زده شده، ماکیان، غذاهای تخم مرغی، شیرینی جات
استرپتوکوکوس گروه A	غذاهای تخم مرغی
گونه‌های ویبریو	حلزون صدف دار
یرسینیا انتروکولیتیکا	فرآورده‌های لبنی غیر پاستوریزه، گوشت خوک

ارگانیسم‌هایی که بصورت Bold، نشان داده شده‌اند شایع ترین پاتوژن‌های مرتبط با مواد غذایی در ایالات متحده می‌باشند.

جدول ۴-۱۲. باکتری‌های انتخاب شده در ارتباط با بیماری‌های منتقل‌شونده از طریق آب

ارگانیسم	**بیماری**
گونه‌های آئروموناس	گاستروانتریت، عفونت‌های زخم، سپتی سمی
گونه‌های کمپیلوباکتر	گاستروانتریت
اشریشیاکلی	گاستروانتریت
فرانسیسلا تولارنسیس	تولارمی
گونه‌های لژیونلا	بیماری تنفسی
گونه‌های لپتوسپیرا	بیماری سیستمیک
مایکوباکتریوم مارینوم	عفونت پوستی
پلزیوموناس شیگلوئیدس	گاستروانتریت
گونه‌های پسودوموناس	درماتیت
گونه‌های سالمونلا	گاستروانتریت
گونه‌های شیگلا	گاستروانتریت
گونه‌های ویبریو	گاستروانتریت، عفونت زخم، سپتی سمی
یرسینیا انتروکولیتیکا	گاستروانتریت

ارگانیسم‌هایی که بصورت Bold، نشان داده شده‌اند شایع ترین پاتوژن‌های مرتبط با آب در ایالات متحده می‌باشند.

جدول ۵-۱۲ . بیماری‌های مرتبط با بندپایان

بندپا	ارگانیسم	بیماری
کنه	آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم	آناپلاسموز انسانی (قبلا ارلیشیوز گرانولوسیتی انسانی نامیده می‌شد).
	بورلیا بورگدورفری	بیماری لایم
	بورلیا گارینی	بیماری لایم
	بورلیا افضلی	بیماری لایم
	بورلیا و سایر گونه‌ها	تب راجعه اپیدمیک
	کوکسیلا بورنتی	تب کیو
	ارلیشیا چافنسیس	ارلیشیوز مونوسیتیک انسانی
	ارلیشیا اوینگی	ارلیشیوز گرانولوسیتیک سگی (انسانی)
	فرانسیسلا تولارنسیس	تولارمی
	ریکتزیا ریکتزی	تب لکه‌ای کوه‌های راکی
کک	ریکتزیا پرووازکی	تیفوس اسپورادیک
	ریکتزیا تایفی	تیفوس موشی
	یرسینیا پستیس	طاعون
شپش	بارتونلا کوینتانا	تب خندق
	ریکتزیا پرووازکی	تیفوس اپیدمیک
	بورلیا رکورانتیس	تب راجعه اپیدمیک
مایت	اورینتیا تسوتسوگاموشی	تیفوس بوته زار
	ریکتزیا آکاری	ریکتزیای تاولی
پشه خاکی	بارتونلا باسیلی فورمیس	بارتونلوز (بیماری کاریون (Carrion Disease))

فصل ۱۳
تشخیص آزمایشگاهی بیماری‌های باکتریایی

تشخیص آزمایشـــگاهی بیماری‌های باکتریایی نیازمند این اسـت که نمونه مناسب جمع‌آوری شـــود، در سیستم انتقالی مناسب ســریعاً به آزمایشـــگاه تحویل داده شود و به شـیوه‌ای فرآوری گردد که با بالاترین میزان، شناسایی محتمل‌ترین پاتوژن‌هـــا امکان‌پذیر گردد. جمع‌آوری نمونه مناســب و انتقال ســریع آن به آزمایشـــگاه بالینی عمدتاً وظیفه پزشـــک فرد بیمـــار می‌باشـــد، در حالیکه میکروب شناس بالینی سیستم‌های انتقالی مناسب و روش شناسایی (مانند میکروسکوپ، کشت، شناسایی آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی و تســت‌های بر پایه اســید نوکلئیک) را انتخاب می‌نماید. این مســئولیت‌ها عملاً انحصاری نیستند. میکروب شناس باید در مواردی که تشـــخیص خاصی مدنظر است پزشک را راهنمایـــی کند که چه نمونه‌هایی باید جمع‌آوری شـــود و پزشـــک نیز باید اطلاعات تشـــخیص بالینی را در اختیار میکروب شـــناس قرار دهد تا تســت‌های صحیح، انتخاب شـــوند. این فصل طوری طراحی شـــده که یک مرور کلی در مـــورد روش‌هـــای جمع‌آوری و انتقـــال نمونه به علاوه روش‌های مورد اســتفاده در آزمایشـــگاه‌های بالینی برای ردیابی و شناســـایی باکتری‌ها ارائـــه می‌کند. از آنجایی که پوشـــش دادن جامع این موضوع خـــارج از حوزه این فصل اســت بنابرایـــن دانشـــجویان می‌توانند جهـــت اطلاعات بیشتر به اســـتنادهای موجود در فهرست هر فصل مراجعه کنند.

جمع‌آوری، انتقال و فرآوری نمونه

دســـتورالعمل‌ها در مورد جمع‌آوری مناســـب و انتقال نمونه‌هـــا در ادامـــه متن و در جدول ۱-۱۳ خلاصه شـــده است.

خون

کشـــت خون یکی از مهمترین روش‌های انجام شونده در آزمایشگاه‌های میکروب‌شناسی بالینی است. موفقیت این تست مستقیماً به روش‌های مورد استفاده جهت جمع‌آوری نمونه خون وابسته اســـت. مهمترین فاکتوری که موفقیت کشـــت خون را تعیین می‌کند حجم خون مـــورد آزمایش اســـت. به عنوان مثال اگر به جای ۱۰ میلی‌لیتر خون، ۲۰ میلی‌لیتر کشت داده شود ۴۰ درصد بیشتر، کشت‌ها از نظر ارگانیســـم‌ها مثبت می‌شـــوند، زیرا در بیشتر از نصف تمام بیماران ســـپتیک کمتر از یک ارگانیســـم در هر میلی‌لیتر خون وجـــود دارد. برای یک فرد بالـــغ تقریبا ۲۰ میلی‌لیتر خون برای هر کشـــت خون باید جمع‌آوری شود و به نسبت حجم کمتری باید از کودکان و نوزادان جمع‌آوری شـــود. از آنجایی که بسیاری از بیماران بستری در بیمارستان مستعد عفونت‌های ناشی از ارگانیســـم‌های کلونیزه کننده پوست شان هســـتند، ضدعفونی دقیق پوست بیماران مهم است.

باکتریمـــی (Bacteremia) و فونگمـــی (Fungemia) بـــه ترتیب به عنوان وجود باکتـــری و قارچ در خون تعریف می‌شوند. این عفونت‌ها در مجموع تحت عنوان سپتی سمی (Septicemia) نامیده می‌شوند. مطالعات بالینی نشان می‌دهد که سپتی سمی می‌تواند به صورت پایدار یا متناوب رخ دهد. ســـپتی ســـمی پایدار (Continuous Septicemia) عمدتاً در بیماران مبتلا به عفونت‌های درون عروقی (مانند اندوکاردیت، ترومبوفلبیـــت ســـپتیک (Thrombophlebitis Septic) و عفونت‌های مرتبط با کتترهای درون عروقی) یا سپسیس شـــدید (مانند شوک ســـپتیک) رخ می‌دهد. ســـپتی سمی متنـــاوب (Intermittent Septicemia) در بیمـــاران مبتلا به عفونت‌هـــای موضعی (مانند شـــش‌ها، مجرای ادراری، بافت‌های نرم) رخ می‌دهد. ســـپتی ســـمی متناوب ممکن

جدول ۱-۱۳. جمع‌آوری نمونه برای باکتری‌های پاتوژن

نمونه	سیستم انتقال	حجم نمونه	سایر ملاحظات
خون: کشت باکتریایی معمولی	بطری‌های کشت خون با محیط‌های مغذی	بالغین: ۲۰ میلی لیتر در هر کشت بچه‌ها: ۵ تا ۱۰ میلی لیتر در هر کشت نوزادان: ۱ تا ۲ میلی لیتر در هر کشت	پوست باید با الکل ۷۰ درصد و سپس کلرهگزیدین ۰/۵ تا ۲ درصد ضدعفونی شود، برای هر مرحله سپتیک ۲ تا ۳ کشت باید جمع‌آوری شود. خون به نسبت مساوی در دو بطری حاوی محیط‌های مغذی تقسیم شود.
خون: باکتری‌های درون سلولی (مانند بروسلا، فرانسیسلا، گونه‌های نایسریا)	شبیه کشت‌های خون معمولی، سیستم لیز نمودن-سانتریفوژ (Lysis-centrifugation)	شبیه کشت‌های خون معمولی	ملاحظات شبیه کشت‌های معمولی خون می‌باشد. آزاد سازی باکتری‌های درون سلولی ممکن است احتمال جداسازی ارگانیسم را قویتر کند. گونه‌های نایسریا توسط برخی از ضد انعقادها (سدیم پلی آنتول سولفات (Sodium Polyanetholsulfonate)) مهار می‌شوند.
خون: گونه‌های لپتوسپیرا	لوله استریل حاوی هپارین	۱ تا ۵ میلی لیتر	نمونه‌گیری فقط در طی هفته اول بیماری ارزش دارد بعد از آن ادرار باید کشت داده شود.
مایع مغزی نخاعی	لوله پیچ دار استریل	کشت باکتری‌ها: ۱ تا ۵ میلی لیتر کشت مایکوباکتریومی: تا آنجا که ممکن است حجم زیاد باشد.	نمونه‌ها باید با انجام ضدعفونی جمع‌آوری شده و سریعاً به آزمایشگاه تحویل داده شوند و نباید در معرض گرما یا یخچال قرار گیرند.
سایر مایعات بدن که بصورت طبیعی استریل هستند (شکمی، ریوی، سینوویال و پری کاردیال)	حجم کم: لوله‌های در پیچ دار استریل حجم بالا: بطری کشت خون همراه با محیط مغذی	تا آن جا که ممکن است زیاد باشد.	نمونه‌ها با سوزن و سرنگ جمع‌آوری می‌شوند. از آنجایی که مقدار نمونه جمع‌آوری شده ناکافی است سواپ مناسب نیست. هوا نباید به درون بطری‌های کشت وارد شود زیرا از رشد بی‌هوازی‌ها جلوگیری می‌کند.
کتتر	لوله‌های در پیچ دار استریل یا ظرف نمونه	نامشخص	محل ورود باید با الکل ضدعفونی شود. کاتتر باید با انجام ضدعفونی از فرد در آزمایشگاه خارج شود. کتتر روی پلیت بلاد آگار گردانده می‌شود و سپس دور انداخته می‌شود.
تنفسی: گلو	سواپ در محیط انتقالی فرو برده می‌شود	نامشخص	در محل تورم سواب کشیده می‌شود. اگزودا در صورت وجود جمع‌آوری می‌شود و از تماس دادن با بزاق باید جلوگیری شود زیرا می‌تواند مانع از جداسازی استرپتوکوکوس‌های گروه A شود.
تنفسی: اپی گلوت	جمع‌آوری خون برای کشت	شبیه کشت خون	کشیدن سوآب روی اپی گلوت ممکن است باعث مسدود شدن کامل راه‌های تنفسی شود. کشت‌های خون برای تشخیص‌های اختصاصی باید جمع‌آوری شود.
تنفسی: سینوس‌ها	لوله یا ویال‌های بی‌هوازی استریل	۱ تا ۵ میلی لیتر	نمونه‌ها باید با سوزن یا سرنگ جمع‌آوری شوند، کشت نازوفارنکس یا اوروفارنکس ارزش ندارد. کشت باید برای باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی انجام شود.

جدول ۱-۱۳. جمع‌آوری نمونه برای باکتری‌های پاتوژن (ادامه)

نمونه	سیستم انتقال	حجم نمونه	سایر ملاحظات
تنفسی: راه‌های هوایی تحتانی	بطری در پیچ دار استریل، لوله یا ویال بی‌هوازی فقط برای نمونه‌های جمع‌آوری شده به وسیله جلوگیری از آلودگی با فلور مسیر تنفسی فوقانی	۱ تا ۲ میلی لیتر	خلط سینه: در صورت امکان قبل از جمع‌آوری نمونه بیمار دهان را با آب شستشو دهد. بیمار باید به طور عمیق سرفه کند و خلط مسیر تنفسی تحتانی مستقیماً وارد ظرف استریل شود. نمونه جمع شده نباید با بزاق آلوده شود. نمونه برونکوسکوپی: بی حس کننده‌ها می‌توانند از رشد باکتری جلوگیری کنند بنابراین نمونه گیری باید سریعاً انجام شود. اگر برنکوسکوپ حفاظت شده استفاده می‌شود کشت‌های بی‌هوازی می‌تواند انجام شود. آسپیراسیون مستقیم ریه: نمونه‌ها می‌توانند برای کشت باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی فرآوری شوند.
گوش	سرنگ بدون سوزن پوشش دار، لوله در پیچ دار استریل	هر اندازه که جمع‌آوری شده است.	نمونه باید با سرنگ و سوزن آسپیره شود. کشت دادن از گوش خارجی برای عفونت گوش میانی ارزش ندارد.
چشم	در کنار رختخواب به درون پلیت‌ها تلقیح شود (محکم بسته شود و سریعا به آزمایشگاه منتقل شود)	هر اندازه که جمع‌آوری شده است.	برای عفونت‌های روی سطح چشم، نمونه‌ها با سواپ یا خراش دادن قرنیه جمع‌آوری می‌شوند. برای عفونت‌های عمقی آسپیراسیون مایع زجاجیه انجام شود. همه نمونه‌ها باید در محیطهای مناسب تلقیح شوند تأخیر باعث از دست دادن ارگانیسم‌های مهم خواهد شد.
اگزوداها (ترشحات، درناژ، زخم)	سواپ به درون محیط انتقالی فرو برده شود، آسپیره کردن در لوله در پیچ دار استریل	باکتری‌ها: ۱ تا ۵ میلی لیتر مایکوباکتریوم‌ها: ۳ تا ۵ میلی لیتر	از آلوده شدن نمونه با مواد سطحی باید جلوگیری شود، نمونه‌ها اغلب برای کشت بی‌هوازی نامناسب هستند.
زخم‌ها (آبسه‌ها، چرک)	آسپیره کردن در لوله در پیچ دار استریل و یا لوله یا ویال بی‌هوازی استریل	۱ تا ۵ میلی لیتر از چرک	نمونه باید با سوزن و سرنگ استریل جمع‌آوری شود. از کورت (Curette) برای جمع‌آوری نمونه از پایه زخم‌ها استفاده می‌شود. از جمع‌آوری نمونه با سوآب خودداری شود.
بافت‌ها	لوله‌های در پیچ دار استریل، لوله یا ویال‌های هوازی استریل	نمونه از مرکز و حاشیه زخم باشد.	نمونه را باید بدون آلوده شدت در یک ظرف استریل قرار داد. برای جداسازی تعداد کم ارگانیسم‌ها باید حجم کافی نمونه ارسال شود.
ادرار: وسط ادرار	ظرف ادرار استریل	باکتری‌ها: ۱ میلی لیتر مایکوباکتریوم‌ها: مساوی یا بیشتر از ۱۰ میلی لیتر	از آلوده شدن نمونه با باکتری‌های موجود در واژن و یورترا باید جلوگیری شود. اولین بخش ادرار باید دور ریخته شود. ارگانیسم‌ها می‌توانند به سرعت در ادرار رشد کنند، بنابراین نمونه باید سریع به آزمایشگاه ارسال شود یا در نگهدارنده‌های باکتریواستاتیک یا در یخچال نگهداری شود.

جدول ۱-۱۳ . جمع‌آوری نمونه برای باکتری‌های پاتوژن (ادامه)

نمونه	سیستم انتقال	حجم نمونه	سایر ملاحظات
ادرار: از طریق کتتر	ظرف ادرار استریل	باکتری‌ها: ۱ میلی لیتر مایکوباکتریوم‌ها: مساوی یا بیشتر از ۱۰ میلی لیتر	برای کشت‌های روتین نمونه‌های کتتر پیشنهاد نمی‌شود (خطر عفونت تحریک شده)، اولین بخش از نمونه جمع‌آوری شده به باکتری‌های مجاری ادراری آلوده است بنابراین باید دور ریخته شود، نمونه باید سریع به آزمایشگاه ارسال شود.
ادرار: آسپیراسیون Suprapublic	لوله یا ویال بی‌هوازی استریل	باکتری‌ها: ۱ میلی لیتر مایکوباکتریوم‌ها: مساوی یا بیشتر از ۱۰ میلی لیتر	یک روش نمونه گیری تهاجمی است، بنابراین از آلودگی با باکتری‌های اورترال جلوگیری می‌شود، ولی تنها روش معتبر در دسترس برای جمع‌آوری نمونه برای کشت باکتری‌های بی‌هوازی است. غالباً برای جمع‌آوری نمونه از کودکان یا بالغین که قادر به جلوگیری از آلوده شدن نمونه نیستند، استفاده می‌شود.
نمونه‌های تناسلی (Genitals)	سواپ‌های طراحی شده مخصوص برای نایسریا گونوره و کلامیدیا وجود دارد.	نامشخص	از ناحیه التهابی یا اگزودا باید نمونه‌گیری شود. اندوسرویکس (نه واژن) و اورترا برای شناسایی بهینه باید کشت داده شود.
مدفوع (Stool)	ظرف در پیچ دار استریل	نامشخص	انتقال سریع به آزمایشگاه برای جلوگیری از تولید اسید (برای برخی از پاتوژن‌های روده‌ای باکتریوسید است) توسط باکتری‌های نرمال مدفوع لازم است، برای کشت بی‌هوازی مناسب نمی‌باشد، از آنجایی که نمونه در محیط‌های کشت مختلفی باید تلقیح شود سواپ برای جمع‌آوری نمونه مناسب نیست.

است یک نامگذاری غلط باشد زیرا این احتمال وجود دارد که تعداد ارگانیسم‌ها در خون نوسان داشته باشد نه اینکه کاملاً هیچ ارگانیسمی وجود نداشته باشد. زمان جمع‌آوری نمونه خون برای بیماران مبتلا به سپتی سمی پایدار، مهم نیست، ولی در بیماران مبتلا به سپتی سمی متناوب این زمان مهم می‌باشد. علاوه بر این از آنجاییکه علایم بالینی سپسیس (مانند تب، لرز و کاهش فشار خون) پاسخی به آزاد سازی اندوتوکسین‌ها یا اگزوتوکسین‌ها از ارگانیسم‌ها می‌باشد، این علایم یک ساعت پس از ورود ارگانیسم به خون رخ می‌دهند. بنابراین وقتی که بیمار تب‌دار می‌باشد ممکن است هیچ ارگانیسمی در خون نباشد یا تعدد آن‌ها کم باشد. به این دلیل توصیه می‌شود دو تا سه نمونه خون باید جمع‌آوری گردند.

اغلب نمونه‌های خون مستقیماً به درون بطری‌های حاوی محیط‌های مایع مغذی غنی شده (Enriched Nutrient Broths) تلقیح می‌شوند. برای اطمینان از حداکثر جداسازی ارگانیسم‌های مهم، هر کشت باید در دو بطری محیط تلقیح شود (۱۰ میلی‌لیتر خون در هر بطری). زمانی که این بطری‌های تلقیح شده به آزمایشگاه رسیدند باید در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شوند و در فواصل زمانی منظم برای تعیین رشد میکروبی مورد بررسی قرار گیرند. در اغلب آزمایشگاه‌ها این امر توسط دستگاه‌های اتوماتیک کشت خون صورت می‌گیرد. هنگامی که رشد مشاهده شد، این محیط‌های مایع را باید دوباره کشت داد تا ارگانیسم‌ها برای شناسایی و بررسی حساسیت ضدمیکروبی جداسازی شوند. اغلب ایزوله‌های مهم بالینی در طی ۱ تا ۲ روز اول انکوباسیون تشخیص داده می‌شوند، با این وجود تمام کشت‌ها برای حداقل ۵ تا ۷ روز باید انکوبه شوند. انکوباسیون طولانی‌تر معمولاً ضروری نمی‌باشد. از آنجایی که به طور تیپیک ارگانیسم‌های کمی در خون بیماران سپتیک وجود دارد انجام رنگ‌آمیزی گرم از خون جهت بررسی میکروسکوپی فاقد ارزش است.

مایع مغزی نخاعی

منتژیت باکتریایی (Bacterial Meningitis) بیماری خطرناکی است که اگر تشخیص عامل مسبب آن با تأخیر صورت گیرد با اختلال (Morbidity) و مرگ و میر (Mortality) بالایی همراه خواهد بود. از آنجایی که برخی پاتوژن‌های شایع حساس هستند (مانند نایسریا منتژیتیدیس، استرپتوکوکوس پنومونیه) نمونه‌های مایع مغزی نخاعی باید پس از نمونه‌گیری فوراً بررسی شوند. در هیچ شرایطی نمونه نباید در یخچال نگهداری شود یا مستقیماً در داخل انکوباتور قرار داده شود. پوست بیمار قبل از پونکسیون کمری (Lumbar Puncture) باید با الکل و ید ضد عفونی شود و مایع مغزی نخاعی به درون لوله‌های در پیچ دار استریل جمع‌آوری شود. زمانی که نمونه به آزمایشگاه میکروب شناسی می‌رسد آن را سانتریفیوژ کرده تا تغلیظ شود و از رسوب برای تلقیح در محیط‌های باکتری‌شناسی و انجام رنگ آمیزی گرم استفاده می‌شود. تکنسین آزمایشگاه در صورتی که بصورت میکروسکوپی یا در کشت ارگانیسم‌هایی را مشاهده نمود باید فوراً پزشک را مطلع کند. تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک (NAATs) هم‌اکنون بطور متداول برای شناسایی باکتری‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها در CSF انجام می‌شوند، از اینرو نمونه باید در ظرف‌های مناسبی به آزمایشگاه انتقال داده شوند.

انواعی از سایر مایعات به طور طبیعی استریل شامل مایعات شکمی (پریتوئن)، سینه (پلورال)، مایع سینوویال و اطراف قلب، ممکن است برای کشت باکتری شناسی مورد استفاده قرار گیرند. اگر بتوان از طریق آسپیراسیون حجم زیادی از مایع (مانند مایعات قفسه سینه یا شکمی) را جمع‌آوری کرد باید آن را به درون بطری‌های کشت خون حاوی محیط‌های کشت مغذی تزریق کرد. قسمت کمی از آن باید در درون لوله استریل جهت انجام رنگ‌آمیزی‌های مناسب (مانند گرم و یا اسید فست) به آزمایشگاه فرستاده شود. ارگانیسم‌هایی زیادی شامل مخلوطی از ارگانیسم‌های هوازی و بی‌هوازی با ایجاد عفونت در این محل‌ها مرتبط هستند. به همین دلیل رنگ آمیزی بیولوژیک برای شناسایی ارگانیسم‌های عامل عفونت مفید می‌باشد. از آنجایی‌که ممکن است ارگانیسم‌های نسبتاً اندکی در نمونه وجود داشته باشد (به خاطر رقیق شدن ارگانیسم‌ها یا حذف میکروبی به وسیله پاسخ میزبان) بهتر است تا آنجاییکه ممکن است حجم زیادی از مایع کشت داده شود. به هر حال اگر میزان کمی از مایعات جمع‌آوری شده، نمونه را می‌توان مستقیماً به درون محیط آگار و محیط‌های مایع غنی شده تلقیح کرد. از آنجایی که ممکن است بی‌هوازی‌ها نیز در نمونه حضور داشته باشند (به ویژه نمونه‌های جمع‌آوری شده از عفونت‌های داخل شکمی یا تنفسی) نمونه نباید در معرض اکسیژن قرار گیرد و باید برای بی‌هوازی‌ها فرآوری شود.

نمونه‌های مجرای تنفسی فوقانی

اغلب عفونت‌های باکتریایی گلو توسط استرپتوکوکوس گروه A ایجاد می‌شود. سایر باکتری‌هایی که ممکن است ایجاد فارنژیت نمایند شامل کورینه *باکتریوم دیفتریه*، *بوردتلا پرتوسیس*، *نایسریا گونوره*، *کلامیدیوفیلا پنومونه* و *مایکوپلاسما پنومونیه* می‌باشند. به هر حال برای جداسازی این ارگانیسم‌ها تکنیک‌های خاصی لازم است. سایر ارگانیسم‌های بالقوه بیماریزا مانند *استافیلوکوکوس اورئوس*، *استرپتوکوکوس پنومونیه*، *هموفیلوس آنفلوآنزا*، انتروباکتریاسیه و *پسودوموناس آئروژینوزا* ممکن است در حلق حضور داشته باشند ولی به ندرت سبب فارنژیت می‌شوند.

برای جمع‌آوری نمونه‌های گلو باید از سواب آلژینات کلسیم (Calcium Alginate) یا داکرون (Dacron) استفاده کرد. نواحی لوزه‌ای، پشت حلق و هر ناحیه دارای زخم یا ترشح باید نمونه‌گیری شود. از آلوده شدن نمونه‌ها با بزاق باید جلوگیری کرد زیرا باکتری‌های موجود در بزاق می‌توانند رشد بیش از حد داشته یا رشد استرپتوکوکوس‌های گروه A را مهار نمایند. اگر غشاء کاذب وجود داشته باشد (مانند آنچه در عفونت با کورینه *باکتریوم دیفتریه* مشاهده می‌شود) قسمتی از آن باید برداشته شود و برای کشت ارسال گردد. استرپتوکوکوس گروه A و کورینه باکتریوم دیفتریه نسبت به خشکی بسیار مقاومند به همین خاطر تدابیر خاصی برای انتقال نمونه به آزمایشگاه مورد نیاز نمی‌باشد. در مقابل، نمونه‌هایی که برای جداسازی *بوردتلا پرتوسیس* و *نایسریا گونوره* جمع‌آوری می‌شوند باید بلافاصله بعد از جمع‌آوری و قبل از ارسال به آزمایشگاه به محیط‌های کشت تلقیح

شوند. نمونه‌هایی که برای جداسازی *کلامیدوفیلا پنومونیه* و *مایکوپلاسما پنومونیه* تهیه شده‌اند باید در محیط انتقالی مخصوص (Special Transport Medium) به آزمایشگاه منتقل شوند.

استرپتوکوکوس‌های گروه A می‌توانند در نمونه بالینی مستقیماً از طریق استفاده از ایمونواسی‌ها برای ردیابی آنتی‌ژن اختصاصی گروه (Group-specific Antigen) شناسایی شوند. اگرچه این تست‌ها بسیار اختصاصی هستند و به آسانی در دسترس‌اند ولی تست‌های نسل قدیمی‌تر غیرحساس بودند و نمی‌توان از آن‌ها بعنوان روشی قابل اعتماد جهت تشخیص فارنژیت استرپتوکوکوسی گروه A استفاده کرد. تست‌های جدیدتر که از ایمونواسی‌های حساس‌تر و دستگاه‌های دیجیتال جهت خواندن نتیجه استفاده می‌کنند، همانند تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک، حساسیتی در حد کشت دارند.

سایر عفونت‌های مجرای تنفسی فوقانی می‌توانند اپی‌گلوت و سینوس‌ها را درگیر کنند. امکان انسداد کامل راه‌های تنفسی در نتیجه تلاش‌ها برای نمونه‌گیری از اپیگلوت وجود دارد (خصوصاً در کودکان) بنابراین این کشت‌ها هرگز نباید انجام شوند. تشخیص اختصاصی یک عفونت سینوسی نیازمند (۱) آسپیراسیون مستقیم از سینوس، (۲) انتقال مناسب نمونه‌ها در شرایط بی‌هوازی به آزمایشگاه (با استفاده از سیستمی که از قرار گرفتن بی‌هوازی‌ها در معرض اکسیژن و خشکی جلوگیری می‌کند)، (۳) فرآوری سریع، می‌باشد. کشت از نازوفارنکس و اوروفارنکس مفید نیست و نباید استفاده شود. استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوآنزا، موراکسلا کاتارالیس، استافیلوکوکوس اورئوس و بی‌هوازی‌ها شایعترین پاتوژن‌هایی هستند که سبب ایجاد سینوزیت می‌گردند.

نمونه‌های مجرای تنفسی تحتانی

از روش‌های گوناگونی می‌توان برای جمع‌آوری نمونه از مجرای تنفسی تحتانی استفاده کرد. این روش‌ها شامل گرفتن خلط، تحریک با سالین، برونکوسکوپی و آسپیراسیون مستقیم از طریق دیواره قفسه سینه می‌باشد. از آنجاییکه باکتری‌های موجود در مجرای تنفسی فوقانی ممکن است خلط را آلوده کنند نمونه‌ها را با استفاده از میکروسکوپ می‌توان دقیقاً بررسی کرد تا به آلودگی دهانی شدید پی برد. نمونه‌هایی که حاوی سلول‌های اپی تلیال سنگفرشی فرآوان بوده و فاقد باکتری‌های عمده همراه با نوتروفیل‌ها می‌باشند نباید جهت کشت مورد فرآوری قرار گیرند. وجود سلول‌های اپی تلیال سنگفرشی نشان دهنده این است که نمونه با بزاق آلوده شده است. با استفاده از برونکوسکوپ‌های به طور اختصاصی طراحی شده یا آسپیراسیون مستقیم ریه جهت تهیه نمونه می‌توان از بروز چنین آلودگی‌هایی جلوگیری کرد. اگر عفونت ریوی ناشی از بی‌هوازی‌ها حدس زده می‌شود این روش تهاجمی باید انجام شود زیرا آلودگی نمونه با میکروب‌های مجرای تنفسی فوقانی، نمونه را بی‌ارزش می‌کند. اغلب پاتوژن‌های مجرای تنفسی تحتانی سریع رشد می‌کنند (در طی ۲ تا ۳ روز)، با این حال، بعضی از باکتری‌های کند رشد مانند نوکاردیاها و مایکوباکتریوم‌ها به انکوباسیون طولانی نیاز دارند.

گوش و چشم

تیمپانوسنتسیس (Tympanocentesis) (به معنی آسپیراسیون مایع از گوش میانی) برای تشخیص اختصاصی عفونت گوش میانی لازم است. از آنجایی که پاتوژن‌های شایع که سبب این عفونت‌ها می‌شوند (مانند استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسلا کاتارالیس) به طور تجربی قابل درمان هستند در بیشتر بیماران آسپیراسیون مایع گوش میانی ضروری نیست. عفونت گوش خارجی معمولاً توسط پسودوموناس آئروژینوزا (گوش شناگر((Swimmer's Ear) و استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد می‌شود. در این موارد نمونه مناسب برای کشت، خراش دادن ناحیه درگیر گوش است.

جمع‌آوری نمونه‌ها برای تشخیص عفونت‌های چشمی مشکل است زیرا نمونه تهیه شده معمولاً بسیار کم بوده و ارگانسیم‌های نسبتاً کمی ممکن است وجود داشته باشند. نمونه‌های سطح چشم باید قبل از بی حسی موضعی با استفاده از سوآب گرفته شوند بعد از آن در صورت نیاز از خراشیدن قرنیه استفاده می‌شود. نمونه‌های داخل چشمی توسط آسپیراسیون مستقیم چشم جمع‌آوری می‌گردند. نمونه‌ها باید هنگام جمع‌آوری نمونه و قبل از ارسال آن‌ها به آزمایشگاه در محیط‌های کشت تلقیح شوند. اگرچه

اغلب پاتوژن‌های شایع چشم (مانند *استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوآنزا، پسودوموناس آئروژینوزا* و *باسیلوس سرئوس*) رشد سریعی دارند ولی بعضی از آن‌ها نیاز به انکوباسیون طولانی مدت دارند (مانند *استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی*) یا برخی از آن‌ها به محیط کشت اختصاصی نیاز دارند (مانند *نایسریا گونوره* و *کلامیدیا تراکوماتیس*).

زخم‌ها، آبسه‌ها و بافت‌ها

زخم‌های باز و دارای ترشح اغلب اوقات می‌توانند با ارگانیسم‌های بالقوه بیماریزا که با فرآیند عفونی خاصی مرتبط نیستند کلونیزه شوند. بنابراین مهم است که بعد از تمیز کردن سطح، نمونه‌گیری از بخش عمقی زخم صورت گیرد. تا آنجا که امکان دارد از به کار بردن سوآب باید پرهیز کرد زیرا گرفتن نمونه توسط سوآب بدون آلوده شدن آن به ارگانیسم‌های موجود در سطح، بسیار دشوار است. همچنین آسپیره کردن آبسه بسته با جمع‌آوری نمونه از مرکز و دیواره آبسه انجام شود. در واقع جمع‌آوری چرک از یک آبسه معمولاً ارزشی ندارد زیرا اغلب ارگانیسم‌ها در پایه آبسه، نسبت به مرکز، به طور فعال تکثیر می‌یابند. ترشحات ناشی از عفونت‌های بافت نرم را می‌توان توسط آسپیراسیون جمع‌آوری کرد. اگر کشیدن ترشحات امکانپذیر نباشد می‌توان مقدار کمی سیالین وارد بافت کرد و سپس برای کشت نمونه‌گیری نمود. سالین حاوی نگهدارنده باکتریسیدال نباید استفاده شود.

بافت‌ها باید از قسمت‌های نمایانگر پروسه عفونت تهیه شده و تا جاییکه ممکن است چندین نمونه گرفته شود. نمونه بافتی باید به لوله‌های درپیچ دار انتقال داده شوند و اگر مقدار نمونه کم بود برای جلوگیری از خشک شدن آن می‌توان سالین استریل اضافه نمود (مانند نمونه بیوپسی). نمونه بافت همچنین برای آزمایشات بافت شناسی باید ارائه شود. از آنجا که جمع‌آوری نمونه‌های بافتی نیاز به روش‌های تهاجمی دارد باید دقت کرد که نمونه مناسب گرفته شود و اطمینان حاصل کرد که آن برای تمام ارگانیسم‌هایی که ممکن است عامل عفونت باشند، کشت داده می‌شود. این مسئله به رابطه نزدیک بین پزشک و میکروب شناس بستگی دارد.

ادرار

ادرار یکی از شایعترین نمونه‌هایی است که برای کشت فرستاده می‌شود. از آنجایی که باکتری‌های بالقوه بیماریزا مجرای ادرار را کلونیزه می‌کنند، قسمت اول ادرار که به وسیله دفع ادرار یا کتتر جمع‌آوری می‌گردد باید دور ریخته شود. پاتوژن‌های مجرای ادراری می‌توانند در ادرار نیز رشد کنند بنابراین نباید در انتقال نمونه‌ها به آزمایشگاه تأخیری به وجود آید. اگر امکان کشت سریع نمونه وجود ندارد باید آن را در یخچال یا در محیط‌های نگهدارنده ادرار حاوی مواد باکتریواستاتیک (Bacteriostatic Urine Preservative) قرار داد. وقتی نمونه ادرار به آزمایشگاه رسید ۱ تا ۱۰ میکرولیتر از آن را روی هر محیط کشت (معمولا یک محیط آگار غیر انتخابی و یک محیط انتخابی) تلقیح می‌کنند. این امر به این دلیل انجام می‌شود که تعداد ارگانیسم‌های موجود در ادرار، برای دستیابی به اهمیت ایزوله‌ها بسیار مفید است، هر چند تعداد کم ارگانیسم در بیماران مبتلا به چرک ادراری (Pyuria) از نظر بالینی می‌تواند مهم باشد. روش‌های متعدد آزمایش ادرار (مانند تست‌ها بیوشیمیایی و رنگ آمیزی‌های میکروسکوپی) در دسترس می‌باشند و به به طور وسیع استفاده می‌شوند ولی این روش‌ها را نمی‌توان توصیه کرد زیرا آن‌ها در تشخیص باکتریوری (Bacteriuria) درجه پایین ولی دارای اهمیت از نظر بالینی همواره غیر حساس می‌باشند.

نمونه‌های تناسلی

علی‌رغم باکتری‌های گوناگونی که با بیماری‌های منتقله از راه جنسی مرتبط می‌باشند، اغلب آزمایشگاه‌ها به شناسایی نایسریا گونوره و کلامیدیا تراکوماتیس توجه دارند. به طور سنتی این موضوع با تلقیح نمونه در سیستم کشت انتخابی برای این ارگانیسم‌ها صورت می‌گرفت. با این وجود این روش کندی بود و ۲ روز یا بیشتر برای به دست آوردن یک جواب مثبت لازم است و حتی برای شناسایی قطعی ایزوله‌ها به زمان زیادتری نیاز می‌باشد. همچنین مشاهده شد که کشت روش غیر حساسی است زیرا ارگانیسم‌ها بسیار حساس می‌باشند و در طی انتقال تحت شرایط نامناسب به سرعت از بین می‌روند. به همین دلایل هم اکنون از روش‌های غیر کشت مختلفی استفاده

می‌شـود. متداولترین روش‌ها، روش‌های تکثیر نوکلئیک اسـید (مانند تکثیر توالی‌های اسید دزوکسی ریبونوکلئیک اسـید [DNA] اختصاصی گونه به وسـیله واکنش زنجیره پلـی مراز (PCR) یا دیگر روش‌ها) برای هر دو ارگانیسـم می‌باشـد. ردیابی این توالی‌های تکثیر شده هم حساس و هم اختصاصی است. نمونه ادرار می‌تواند برای این تست‌ها اسـتفاده شـود، اما بر خلاف نمونه‌های جمع‌آوری شونده برای تشـخیص سیستیت (Cystitis) باید قسمت اول ادرار خروجی برای تشخیص اورتریت مورد آزمایش قرار گیرد.

باکتری مهم دیگری که ایجاد بیماری منتقله از طریق جنسـی می‌کند ترپونما پالیدوم عامل اتیولوژیک سیفلیس می‌باشـد. این ارگانیسـم را نمی‌توان در آزمایشگاه بالینی کشـت داد بنابراین از روش میکروسـکوپی یا سرولوژی برای تشـخیص اسـتفاده می‌گردد. مواد موجود در زخم‌ها باید با استفاده از میکروسـکوپ زمینه تاریک (Darkfield Microscopy) مورد بررسـی قرار گیرد زیرا این ارگانیسم بسـیار نازک می‌باشد که بتوان آن را با میکروسکوپ زمینه روشن مشاهده نمود. علاوه بر این هنگامی که این ارگانیسم در معرض هوا یا شـرایط خشک قرار می‌گیرد به سرعت از بین می‌روند بنابراین آزمایش میکروسـکوپی باید در هنگام جمع‌آوری نمونه انجام شود.

نمونه‌های مدفوع

انواع زیادی از باکتری‌ها می‌توانند سـبب عفونت‌های دسـتگاه گوارش شـوند. بـرای اینکه ایـن باکتری‌ها در کشت جداسازی شـوند نمونه کافی مدفوع باید جمع‌آوری شـود (معمولاً در بیماران دارای اسـهال مشـکل نیست) و به شـیوه‌ای به آزمایشـگاه انتقال داده شـود که از زنده ماندن ارگانیسـم ایجاد کننده عفونت مطمئن بود و درون محیط‌های انتخابی مناسب تلقیح شود. از آنجایی که برای جداسـازی پاتوژن‌های مختلف، نمونه باید در محیط‌های انتخابی متعددی تلقیح شود سوآب‌های رکتال نباید پذیرش شوند. مقدار مدفوع جمع‌آوری شده روی سوآب ممکن است کافی نباشد.

نمونه‌های مدفوع باید در یـک ظرف تمیز جمع‌آوری شوند و سپس به داخل یک ظرف محکم بسته شده ضدآب انتقال داده شوند. نمونه‌ها را باید سریعاً به آزمایشگاه انتقال داد تا از تغییرات اسـیدی مدفوع (ایجاد شـده به وسـیله متابولیسـم باکتریایی) که برای برخی از ارگانیسم‌ها (مانند شیگلا) سـمی می‌باشند، جلوگیری شـود. اگر تأخیری در ارسـال پیش بینی می‌شود مدفوع باید با مواد نگهدارنده از قبیل محیط انتقالی کـری بلایر (Cary–Blair Transport Medium) یا فسـفات بافر (Phosphate Buffer) مخلوط شـده با گلیسرول (Glycerol) مخلوط شـود. با این وجود معمولاً انتقال سریع نمونه به آزمایشگاه همیشه بر استفاده از هر محیط انتقالی، ارجح است.

اگر پاتـوژن روده‌ای خاصی مورد نظر می‌باشـد مهم اسـت که به آزمایشگاه اطلاع داده شـود زیرا این مسئله به آزمایشـگاه کمک می‌کند که محیط کشـت اختصاصی مناسـب انتخاب کند. برای مثال اگرچـه گونه‌های ویبریو می‌توانند روی محیط‌های متداول مورد استفاده جهت کشت نمونه‌های مدفوع رشد کنند استفاده از محیط‌های انتخابی ویبریو جداسازی و شناسایی سریع این ارگانیسم را تسهیل می‌کند. علاوه بر این برخی از ارگانیسـم‌ها به طور معمول به وسـیله روش‌های آزمایشـگاهی جداسـازی نمی‌شوند (برای مثال اشریشیاکلی انتروتوکسـیژنیک می‌تواند روی محیط‌های کشـت متداول رشد کند ولی نمی‌توان آن را به راحتی از اشریشیاکلی غیر بیماریزا تشخیص داد). همچنین بسیاری از ارگانیسـم‌های دیگر هم ممکن است در کشت مدفوع شناسایی نشوند زیرا بیماری در نتیجه توکسین تولید شده در غذا ایجاد می‌شـود و نه به دلیل رشد ارگانیسم در مجرای گوارش (مانند استافیلوکوکوس اورئوس و باسیلوس سـرئوس). اگر پاتوژن خاصی مورد نظر می‌باشد میکروب شناس باید بتواند تست مناسبی انتخاب نماید (مانند کشت، سـنجش توکسـین، تکثیر اسـیدنوکلئیک). کلستریدیوم دیفیسـیل یـک عامل مهم بیمـاری گوارشـی مرتبط با آنتی‌بیوتیک است. هر چند اگر نمونه‌ها سریعاً به آزمایشگاه تحویل داده شوند ارگانیسم می‌تواند از نمونه‌های مدفوعی کشت داده شود اما اختصاصی‌ترین روش تشخیص عفونت شناسایی توکسین‌های کلستریدیوم دیفیسیل مسئول ایجاد عفونت یا ژن‌های کدکننده این توکسـین‌ها در عصاره‌های مدفوعی است. حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین تست‌ها برای تشـخیص بیماری کلستریدیوم دیفیسیل شناسایی ژن‌های توکسـین به وسیله تست‌های تکثیر اسـیدنوکلئیک است.

این تست‌ها همچنین به صورت آزمایش‌های تجاری برای شناسایی شایع‌ترین پاتوژن‌های روده‌ای باکتریایی، ویروسی و انگلی در دسترس هستند.

از آنجایی که بسیاری از باکتری‌های پاتوژن و غیر پاتوژن در نمونه‌های مدفوعی وجود دارند اغلب برای اینکه پاتوژن روده‌ای جدا شود و شناسایی گردد ۳ روز زمان نیاز است. به این دلیل کشت‌های مدفوع جهت تأیید تشخیص بالینی استفاده می‌شوند و در صورت مشخص شدن پاتوژن، درمان نباید تا زمان نتایج، کشت به تأخیر بیافتد. جایگزین کشت یا ایمونواسی‌ها استفاده از NAAT مولتی پلکس بالا است که می‌تواند شایع‌ترین پاتوژن‌های روده‌ای باکتریایی، ویروسی و انگلی را در طی ۱ تا ۳ ساعت مستقیماً در نمونه‌های سواپ مدفوعی شناسایی کند. این تست‌ها به سرعت تست انتخابی می‌شوند زیرا آنها حساس‌تر از کشت هستند و می‌توانند پاتوژن‌های شایع که به راحتی قابل افتراق از باکتری‌های نرمال روده‌ای نیستند را شناسایی کند (مثلاً اشرشیاکلی پاتوژنیک از اشرشیاکلی روده‌ای نرمال) و نتایج بجای چند روز در طی چند ساعت آماده می‌شوند.

ردیابی و شناسایی باکتریایی

شناسایی باکتری‌ها در نمونه‌های بالینی به وسیله ۵ روش کلی انجام می‌شود: (۱) میکروسکوپی، (۲) ردیابی آنتی ژن‌های باکتریایی، (۳) ردیابی اسیدهای نوکلئیک باکتریایی اختصاصی، (۴) کشت، و (۵) ردیابی پاسخ آنتی بادی به باکتری‌ها (سرولوژی). تکنیک‌های اختصاصی مورد استفاده برای این روش‌ها در فصل‌های گذشته ارائه شده است و در این فصل تکرار نمی‌شود. با این وجود در جدول ۲-۱۳ ارزش نسبی هر روش برای شناسایی ارگانیسم‌های بحث شده در فصل‌های ۱۵ تا ۳۲ خلاصه شده است.

اگرچه بسیاری از ارگانیسم‌ها را می‌توان به طور اختصاصی به وسیله تکنیک‌های گوناگونی شناسایی نمود اما متداول‌ترین روشی که در آزمایشگاه‌های تشخیصی استفاده می‌شود شناسایی ارگانیسم جدا شده از کشت به وسیله تست‌های بیوشیمیایی است. در تعداد زیادی از آزمایشگاه‌های بیمارستان آموزشی و آزمایشگاه‌های مرجع، جهت شناسایی باکتری، تعداد زیادی از روش‌های بیوشیمیایی با روش‌هایی مانند توالی‌یابی ژن‌های اختصاصی باکتریایی (مانند ژن 16S rRNA) یا روش‌های پروتئومیک (proteomic) مانند Mass Spectrometry matrix-assisted laser desorption ionization (MALDI) جایگزین شده است. ما بر این باوریم که دانشجویانی که از این کتاب استفاده می‌نمایند علاقه‌مند به جزئیات شناسایی میکروبی نمی‌باشند. کسانی که علاقه‌مند هستند باید به کتاب‌هایی از قبیل *میکروبیولوژی تشخیصی & Scott's Bailey* و *راهنمای ASM میکروبیولوژی بالینی* و *کتاب‌های مروری* که به صورت اختصاصی این موضوع را پوشش می‌دهند، مراجعه کنند.

برای همه دانشجویان مهم است ارزش این موضوع را بدانند که درمان ضد میکروبی تجربی می‌تواند بر پایه شناسایی اولیه ارگانیسم با استفاده از میکروسکوپ و مورفولوژیکی میکروسکوپی و تست‌های سریع بیوشیمیایی انتخاب شده بنا شده باشد. برای مثال‌های اختصاصی به جدول ۳-۱۳ مراجعه نمایید.

تست‌های حساسیت ضد میکروبی

نتایج آزمایشگاهی (in vitro) تست تعیین حساسیت ضد میکروبی برای انتخاب عوامل شیمی درمانی فعال علیه ارگانیسم‌های ایجاد کننده عفونت با ارزش هستند. کارهایی وسیعی در تلاش برای استاندارد کردن روش‌های مورد آزمایش و اثبات ارزش پیش‌بینی بالینی نتایج، انجام شده است. علی‌رغم این تلاش‌ها، تست‌های آزمایشگاهی (in vitro)، اندازه‌گیری اثر آنتی‌بیوتیک علیه ارگانیسم تحت شرایط خاص می‌باشد. انتخاب یک آنتی‌بیوتیک و نتیجه بیماری به وسیله بسیاری از فاکتورهای غیر وابسته شامل خصوصیات فارماکوکینتیک آنتی‌بیوتیک، سمیت دارو، بیماری بالینی و وضعیت کلی بیمار از نظر پزشکی تحت تاثیر قرار می‌گیرد. از اینرو برخی ارگانیسم‌ها که به یک آنتی‌بیوتیک حساس هستند در یک عفونت باقی خواهند ماند و برخی از ارگانیسم‌ها که به یک آنتی بیوتیک مقاوم می‌باشند حذف خواهند گردید. برای مثال به دلیل اینکه اکسیژن (Oxygen) جهت ورود آمینوگلیکوزیدها (Aminoglycosides) به درون سلول باکتریایی مورد نیاز می‌باشد بنابراین این آنتی‌بیوتیک‌ها در آبسه بی‌هوازی مؤثر

جدول ۲-۱۳. روشهای شناسایی باکتریها

Organism	DETECTION METHODS				
	Microscopy	Antigen Detection	NAAT	Culture	Antibody Detection
GRAM-POSITIVE COCCI					
Staphylococcus aureus	A	D	B	A	D
Streptococcus pyogenes	B	A	A	A	B
S. agalactiae	B	B	A	A	D
S. pneumoniae	A	B	A	A	D
Enterococcus spp.	A	D	B	A	D
GRAM-POSITIVE RODS					
Bacillus anthracis	B	D	B	A	D
B. cereus	B	D	D	A	D
Listeria monocytogenes	A	D	D	A	D
Erysipelothrix rhusiopathiae	A	D	D	A	D
Corynebacterium diphtheriae	B	D	C	A	D
Corynebacterium, other spp.	A	D	D	A	D
Tropheryma whipplei	B	D	A	D	D
ACID-FAST AND PARTIALLY ACID-FAST RODS					
Nocardia spp.	A	D	D	A	D
Rhodococcus equi	A	D	D	A	D
Mycobacterium tuberculosis	A	B	A	A	C
M. leprae	A	D	D	D	B
Mycobacterium, other spp.	A	D	D	A	D
GRAM-NEGATIVE COCCI					
Neisseria gonorrhoeae	A	D	A	A	D
N. meningitidis	A	B	D	A	D
Moraxella catarrhalis	A	D	D	A	D
GRAM-NEGATIVE RODS					
Escherichia coli	A	B	B	A	D
Salmonella spp.	B	D	A	A	B
Shigella spp.	B	D	A	A	D
Yersinia pestis	B	C	A	A	C
Y. enterocolitica	B	D	A	A	B
Enterobacteriaceae, other genera	A	D	D	A	D
Vibrio cholerae	B	D	A	A	D
Vibrio, other spp.	B	D	A	A	D
Aeromonas spp.	B	D	A	A	D
Campylobacter spp.	B	A	A	A	D
Helicobacter pylori	B	A	B	B	A
Pseudomonas aeruginosa	A	D	D	A	D
Burkholderia spp.	A	D	D	A	D
Acinetobacter spp.	A	D	D	A	D
Haemophilus influenzae	A	B	B	A	D
H. ducreyi	B	D	C	A	D
Bordetella pertussis	B	C	A	B	A
Brucella spp.	B	C	D	A	B

جدول ۲-۱۳. روشهای شناسایی باکتریها (ادامه)

	DETECTION METHODS				
Organism	Microscopy	Antigen Detection	NAAT	Culture	Antibody Detection
Francisella tularensis	B	C	D	A	B
Legionella spp.	B	A	A	A	B
Bartonella spp.	C	D	B	A	A
ANAEROBES					
Clostridium perfringens	A	D	D	A	D
C. tetani	B	D	D	A	D
C. botulinum	B	A	D	B	D
C. difficile	C	A	A	B	D
Anaerobic gram-positive cocci	A	D	D	A	D
Anaerobic gram-positive rods	A	D	D	A	D
Anaerobic gram-negative rods	A	D	D	A	D
SPIRAL-SHAPED BACTERIA					
Treponema pallidum	B	D	D	D	A
Borrelia burgdorferi	C	A	A	B	A
Borrelia, other spp.	A	D	D	D	D
Leptospira spp.	B	D	B	B	A
MYCOPLASMA AND OBLIGATE INTRACELLULAR BACTERIA					
Mycoplasma pneumoniae	D	C	A	B	A
M. genitalium	D	D	A	B	D
Rickettsia spp.	B	D	B	D	A
Orientia spp.	B	C	B	C	A
Ehrlichia spp.	B	C	B	C	A
Anaplasma spp.	B	C	B	C	A
Coxiella burnetii	C	C	B	C	A
Chlamydia trachomatis	B	B	A	B	D
C. pneumoniae	D	D	A	D	B
C. psittaci	D	D	A	D	A

A, Test generally useful for diagnosis; *B*, test useful under certain circumstances or for the diagnosis of specific forms of disease; *C*, test generally not used in diagnostic laboratories or used only in specialty reference laboratories; *D*, test generally not useful; *NAAT*, nucleic acid amplification test.

نیستند. همچنین غلظت‌های بسیار بالا از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند وارد ادرار شوند بنابراین باکتری‌های مقاوم ایجادکننده عفونت ادراری می‌توانند توسط این غلظت‌های ادراری خیلی بالا برخی آنتی‌بیوتیک‌ها، حذف گردند.

دو شکل کلی تست تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی در آزمایشگاه‌های بالینی انجام می‌شوند: تست‌های رقیق‌سازی در محیط براث (Broth Dilution Tests) و تست‌های دیفیوژن آگار (Agar Diffusion Tests). برای تست‌های رقیق‌سازی رقت‌های متوالی از یک آنتی‌بیوتیک در یک محیط مغذی تهیه می‌شوند و سپس غلظت استاندارد از باکتری مورد نظر به درون محیط تلقیح می‌شود. پس از یک شب انکوباسیون کمترین غلظتی از آنتی‌بیوتیک که توانسته از رشد باکتری‌ها جلوگیری کند را تحت عنوان حداقل غلظت مهاری (Minimum Inhibitory Concentration (MIC)) می‌نامند. برای تست‌های دیفیوژن آگار غلظت استانداردی از باکتری‌ها روی سطح یک محیط آگار پخش می‌شود و سپس دیسک‌ها یا نوارهای کاغذی اشباع شده با آنتی‌بیوتیک‌ها روی سطح آگار قرار داده می‌شوند. پس از یک شبانه روز انکوباسیون ناحیه‌ای از رشد مهار شده در اطراف دیسک‌ها یا نوارهای کاغذی مشاهده می‌شود. اندازه ناحیه مهاری بیان کننده فعالیت آنتی بیوتیک می‌باشد. ارگانیسمی که به یک آنتی‌بیوتیک حساس‌تر است دارای ناحیه بزرگتری از رشد مهار شده می‌باشد. به وسیله استاندارد کردن شرایط تست برای تست‌های دیفیوژن آگار، ناحیه مهاری بیان کننده میزان

جدول ۳-۱۳ . شناسایی اولیه باکتری‌های جدا شده در کشت

ارگانیسم	خصوصیات
استافیلوکوکوس اورئوس	کوکسی گرم مثبت خوشه‌ای، کلونی‌های بزرگ بتاهمولیز، کاتالاز مثبت، کوآگولاز مثبت.
استرپتوکوکوس پایوژنز	کوکسی‌های گرم مثبت با زنجیره بلند،کلونی‌های کوچک با منطقه بزرگ بتاهمولیز، کاتالاز منفی، PYR مثبت (ال-پیرولیدونیل آریل آمیداز).
استرپتوکوکوس پنومونیه	کوکسی‌های گرم مثبت جفت جفت و با زنجیره کوتاه، کلونی‌های کوچک آلفاهمولیتیک، کاتالاز منفی، حلال در صفرا.
گونه‌های انتروکوکوس	کوکسی‌های گرم مثبت جفت جفت و با زنجیره کوتاه، کلونی‌های بزرگ آلفاهمولیتیک یا غیر همولیتیک، کاتالاز منفی، PYR مثبت.
لیستریا منوسایتوژنز	باسیل‌های کوچک گرم مثبت، کلونی‌های کوچک و بتاهمولیتیک ضعیف، حرکت خاص (Tumbling).
گونه‌های نوکاردیا	باسیل‌های منشعب، رشته‌ای و نازک که به طور ضعیف رنگ می‌گیرند (گرم و اسید فست اصلاح شده)، کند رشد، کلونی‌های کرک‌دار (Fuzzy Colonies) (هیف‌های هوایی (Aerial Hyphae)).
رودوکوکوس اکوئی	در ابتدا بصورت باسیل‌های غیرمنشعب، در کشت‌های کهنه‌تر به صورت کوکسی، به طور ضعیف رنگ می‌شوند (گرم و اسید فست اصلاح شده)، کند رشد، کلونی‌های صورتی قرمز (Pink-red Colonies).
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس	باسیل‌های به شدت اسید فست، کند رشد، کلونی‌های فاقد پیگمان، با استفاده از پروب‌های ملکولی اختصاصی شناسایی می‌شود.
انتروباکتریاسیه	باسیل‌های گرم منفی با رنگ آمیزی قطبی (پررنگ‌تر در انتهاها)، به طور تیپیک سلول‌های تکی، کلونی‌های بزرگ، رشد روی محیط مک کانکی آگار (ممکن است لاکتوز را تخمیر کنند یا تخمیر نکنند)، اکسیداز منفی.
پسودوموناس آئروژینوزا	باسیل‌های گرم منفی با رنگ آمیزی یکنواخت، کلونی‌هایی منتشر و بزرگ با فلوروسنت سبز، معمولاً بتاهمولیتیک، بوی میوه (شبیه انگور)، رشد روی محیط مک کانکی آگار (غیرتخمیرکننده)، اکسیداز مثبت.
استنوتروفوموناس مالتوفیلیا	باسیل‌های گرم منفی با رنگ آمیزی یکنواخت، معمولاً به صورت جفت جفت، رنگ سبز زیتونی در محیط بلاد آگار، رشد روی محیط مک کانکی آگار (غیر تخمیرکننده)، اکسیداز منفی.
گونه‌های اسینتوباکتر	کوکوباسیل‌های گرم منفی بزرگ به صورت سلول‌های تکی یا جفت جفت، رنگ کریستال ویوله را در خود حفظ می‌کنند و ممکن است شبیه چربی و کوکسی‌های گرم مثبت جفت جفت دیده می‌شود، رشد روی محیط بلاد آگار، رشد روی محیط مک کانکی آگار (ممکن است لاکتوز را اکسید نموده و رنگ ضعیف بنفش ایجاد نماید)، اکسیداز منفی.
گونه‌های کمپیلوباکتر	باسیل‌های گرم منفی نازک و خمیده، آرایش یافته به صورت جفت جفت (جفت‌های S شکل (S-shaped))، روی محیط‌های خیلی انتخابی برای کمپیلوباکتر رشد می‌کند، روی محیط‌های معمولی (مانند بلاد آگار، شکلات آگار یا مک کانکی آگار) رشد نمی‌کند.
گونه‌های هموفیلوس	کوکوباسیل‌های کوچک گرم منفی آرایش یافته بصورت سلول‌های تکی، رشد در شکلات آگار، عدم رشد روی بلاد آگار و مک کانکی آگار، اکسیداز مثبت.
گونه‌های بروسلا	کوکوباسیل‌های بسیار کوچک و گرم منفی آرایش یافته به صورت سلول‌های تکی، کند رشد، عدم رشد روی مک کانکی آگار، دارای خطر زیستی (Biohazard).
گونه‌های فرانسیسلا	کوکوباسیل‌های گرم منفی بسیار کوچک آرایش یافته بصورت سلول‌های تکی، کند رشد، عدم رشد روی بلاد آگار یا مک کانکی آگار، دارای خطر زیستی (Biohazard).
گونه‌های لژیونلا	باسیل‌های گرم منفی نازک رنگ گیرنده بصورت ضعیف، کند رشد، رشد روی محیط‌های اختصاصی، عدم رشد روی بلاد آگار یا شکلات آگار یا مک کانکی آگار.

جدول ۳-۱۳. شناسایی اولیه باکتری‌های جدا شده در کشت (ادامه)

ارگانیسم	خصوصیات
کلستریدیوم پرفرنجنس	باسیل‌های زاویه‌دار بزرگ که اسپورها مشاهده نمی‌شود، کلونی‌های منتشر با رشد تند با همولیز دو منطقه‌ای (هاله بزرگ آلفا همولیتیک بوده و هاله داخلی بتاهمولیتیک)، بی‌هوازی مطلق.
گروه باکتروئیدس فراژیلیس	باسیل‌های گرم منفی پلئومورفیک (با طول‌های متغییر) رنگ پذیرنده بصورت ضعیف، رشد سریع تحریک شونده توسط صفرا موجود در محیطها، بی‌هوازی اجباری.

MIC می‌باشد. علاوه بر این، یک شرکت تجاری تستی را طراحی کرده که در آن میزان MIC مستقیما به وسیله هاله مهاری رشد در اطراف نواری که حاوی غلظت‌های درجه‌بندی شده آنتی‌بیوتیک از نوک نوار تا انتهای نوار می‌باشد، اندازه‌گیری می‌شود.

تست‌های رقیق‌سازی در محیط براث در اصل در لوله‌های تست انجام می‌شدند و از نظر کاری بسیار فشرده بودند. سیستم‌های تهیه شده بصورت تجاری هم اکنون در دسترس می‌باشند که در این سیستم‌ها رقت‌های آنتی بیوتیکی در ظرف‌های میکروتیتر آماده شده‌اند و تلقیح به ظرف‌ها و تفسیر MICها بصورت اتوماتیک انجام می‌شود.

عیب این سیستم‌ها این است که طیف آنتی‌بیوتیک‌های مختلف به وسیله کارخانه تعیین می‌شود و تعداد رقت‌های هر آنتی بیوتیک محدود است. از این رو این نتایج ممکن است برای آنتی‌بیوتیک‌هایی که جدیداً معرفی شده‌اند در دسترس نباشد. تست‌های دیفیوژن از نظر حجم کاری، سنگین هستند و تفسیر اندازه ناحیه مهاری می‌تواند ذهنی باشد با این وجود مزیت این تست‌ها در این است که عملاً هر آنتی بیوتیکی می‌تواند تست شود. توانایی هر دو روش تست‌های تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی برای پیش‌بینی پاسخ بالینی به یک آنتی‌بیوتیک، برابر است. بنابراین انتخاب تست‌ها به وسیله ملاحظات عملی تعیین می‌شود.

سؤال‌ها

۱. مهمترین فاکتور موثر در جداسازی میکروارگانیسم‌ها در خون جمع‌آوری شده از بیماران مبتلا به سپسیس کدام است؟

۲. کدام ارگانیسم‌ها عاملین مهم فارنژیت باکتریایی می‌باشند؟

۳. چه معیارهایی برای ارزیابی کیفیت نمونه مجرای تنفسی تحتانی باید استفاده شود؟

۴. چه روش‌هایی برای شناسایی سه مورد از شایع‌ترین باکتری‌های ایجاد کننده بیماری‌های منتقله از طریق جنسی استفاده می‌شوند؟

پاسخ‌ها

۱. رمز موفقیت کشت نمونه خون در بیماران مبتلا به فانگمی یا باکتریمی، به حجم خون کشت شده بستگی دارد اغلب بیماران با علایم کلینیکی سپتیک، دارای کمتر از یک ارگانیسم در هر میلی‌لیتر هستند. برای بدست آوردن ارگانیسم به طور اپتیمم توصیه شده است که از افراد بالغ برای هر بار کشت خون، ۲۰ میلی‌لیتر خون گرفته شود و این حجم در کودکان و نوزادان کمتر باشد. دو یا سه بار در مدت ۲۴ ساعت باید برای کشت، نمونه خون تهیه شود.

۲. *استرپتوکوکوس پایوژنز استرپتوکوکوس گروه* (A) شایع‌ترین باکتری بدست آمده از فارنژیت است. سایر باکتری‌هایی که باعث فارنژیت می‌شوند شامل *استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه* (*استرپتوکوکوس* گروه C و G)، *آرکانوباکتریوم همولیتکیوم*، *نایسریا گونوره*، *کلامیدوفیلا پنومونیه* و *مایکوپلاسما پنومونیه* است. *کورینه باکتریوم دیفتریه* و *بوردتلا پرتوسیس* نیز می‌توانند باعث فارنژیت شوند ولی در ایالات متحده غیرشایع هستند.

۳. ارگانیسم‌هایی که باعث عفونت مجرای تنفسی تحتانی (مانند پنومونیه، برونشیت، آبسه ریه) می‌شوند اغلب از مجرای تنفسی فوقانی ناشی می‌شوند. نمونه مناسب برای تشخیص عفونت مجرای تنفسی تحتانی باید فاقد آلودگی مجرای تنفسی فوقانی باشد. این مسئله در آزمایشگاه کلینیکی از طریق بررسی وجود سلول‌های اپی‌تلیال سنگفرشی انجام می‌شود. نمونه‌هایی که حاوی تعداد زیادی سلول‌های اپی‌تلیال سنگفرشی هستند و فاقد باکتری‌های شایع در ارتباط با لکوسیت هستند نباید کشت شوند.

۴. اخیرا از تست تکثیر نوکلئیک اسید برای تشخیص *کلامیدیا تراکوماتیس* و *نایسریا گونوره* در نمونه‌های کلینیکی استفاده می‌شود. چندین سیستم تجاری برای این منظور ایجاد شده است. این روش‌ها نسبت به کشت حساس‌ترند. سیفلیس که توسط ترپونما پالیدوم ایجاد می‌شود اغلب توسط روش‌های سرولوژیک تشخیص داده می‌شود. از میکروسکوپ دارک فیلد نیز می‌توان استفاده کرد. اما در تعداد کمی از آزمایشگاه‌ها تجربه کافی برای این تکنیک وجود دارد. ارگانیسم برای دیده شدن توسط رنگ‌آمیزی گرم بسیار نازک است.

فصل

۱۴ عوامل ضدباکتریایی

این فصل یک نگاه کلی به مکانیسم‌های عمل و طیف اثر شایع‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های ضد باکتریایی می‌اندازد و همچنین مکانیسم‌های شایع مقاومت باکتریایی شرح داده می‌شود. واژه شناسی مناسب برای این بحث در کادر ۱-۱۴ خلاصه شده است و مکانیسم‌های پایه و مکان‌های فعالیت آنتی‌بیوتیک نیز به ترتیب در جدول ۱-۱۴ و شکل ۱-۱۴ خلاصه شده است.

سال ۱۹۳۵ برای شیمی درمانی عفونت‌های باکتریایی سیستمیک سال مهمی محسوب می‌شد. اگر چه مواد آنتی‌سپتیک به طور موضعی جهت جلوگیری از رشد میکروارگانیسم‌ها استفاده می‌شد ولی آنتی‌سپتیک‌های موجود علیه عفونت‌های باکتریایی سیستمیک مؤثر نبودند. در سال ۱۹۳۵ نشان داده شد که رنگ پروتوزیل (Protosil) می‌تواند موش را در برابر عفونت سیستمیک استرپتوکوکوسی محافظت نماید و در بیماران مبتلا به چنین عفونت‌هایی اثر درمانی داشته باشد. به زودی مشخص شد که پروتوزیل در بدن شکسته شده و پاراآمینوبنزن سولفونامید p-Aminobenzene Sulfonamide) (سولفانیل آمید ([Sulfanilamide]) آزاد می‌گردد که نشان داده شد فعالیت ضد باکتریایی دارد. این اولین دارو، سولفا (Sulfa) بود که در عصر جدید در پزشکی ارائه شد. به طور اتفاقی مشخص شد که ترکیبات تولید شده توسط میکروارگانیسم‌ها (آنتی‌بیوتیک‌ها) رشد سایر میکروارگانیسم‌ها را مهار می‌کنند. برای مثال الکساندر فلمینگ (Alexander Fleming) برای اولین بار دریافت که کپک پنی سیلیوم از تکثیر استافیلوکوکوس‌ها جلوگیری می‌کند. از کشت این قارچ یک کنسانتره تهیه شد و فعالیت ضد باکتریایی قابل توجه و نداشتن سمیت اولین آنتی‌بیوتیک یعنی پنی‌سیلین مشخص شد. استرپتومایسین و تتراسایکلین‌ها به ترتیب در دهه‌های ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰ توسعه یافتند و به سرعت به وسیله گسترش آمینوگلیکوزیدهای دیگر، پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی، سفالوسپورین‌ها، کینولون‌ها و سایر آنتی‌میکروبیال‌ها ادامه یافت. همه این عوامل ضد باکتریایی به میزان زیادی طیف بیماری‌های عفونی قابل پیشگیری یا قابل درمان را افزایش دادند. اگرچه توسعه آنتی‌بیوتیک‌های ضدباکتریایی جدید در سال‌های اخیر به کندی پیش رفت اما برخی کلاس‌های جدید از این عوامل ارائه شده‌اند که شامل کتولیدها (مانند *تلیترومایسین*)، گلیسیل‌سیکلین‌ها (*تیگسیکلین*)، و لیپوپپتیدها (*داپتومایسین*) می‌باشند.

متأسفانه علی‌رغم معرفی عوامل شیمی درمانی جدید، باکتری‌ها توانایی قابل‌توجهی برای بروز مقاومت به این عوامل نشان می‌دهند. متداول‌ترین مکانیسم‌های مقاومت در کادر ۲-۱۴ خلاصه شده‌اند. از اینرو درمان آنتی‌بیوتیکی درمان جادویی برای همه عفونت‌ها نمی‌باشد بلکه فقط یک حربه است و البته یک راهکار مهم علیه بیماری‌های عفونی می‌باشد. همچنین مهم است بدانیم از آنجایی که مقاومت آنتی‌بیوتیکی اغلب غیرقابل پیش‌بینی است پزشکان برای انتخاب اولیه درمان تجربی باید به *تجربیات بالینی* خود تکیه کنند و سپس از طریق انتخاب آنتی‌بیوتیک‌هایی که به وسیله تست‌های تعیین حساسیت در محیط آزمایشگاه نشان داده شده‌اند که فعال می‌باشند، درمان خود را اصلاح نمایند. دستور العمل‌ها برای مدیریت عفونت‌های ایجاد شونده توسط ارگانیسم‌های خاص در آینده در فصل‌های مربوطه در این کتاب بحث شده است.

مهار سنتز دیواره سلولی

متداول‌ترین مکانیسم فعالیت آنتی‌بیوتیکی تداخل با سنتز دیواره سلولی باکتریایی است. اغلب آنتی‌بیوتیک‌های فعال بر روی سنتز دیواره سلولی به عنوان آنتی‌بیوتیک‌های

کادر ۱–۱۴. واژه شناسی

طیف اثر آنتی باکتریال: طیف فعالیت یک آنتی میکروبیال علیه باکتری‌ها، یک داروی ضد باکتریایی وسیع (Broad-Spectrum) می‌تواند انواع باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی را مهار کند در حالیکه یک دارو با طیف اثر محدود (Narrow Spectrum) تنها علیه تعداد محدودی از باکتری‌ها فعالیت دارد.

آنتی‌بیوتیک باکتریواستاتیک: آنتی‌بیوتیکی که رشد باکتری‌ها را مهار می‌کند اما نمی‌تواند آنها را بکشد.

آنتی‌بیوتیک باکتریسیدال: آنتی بیوتیکی که باکتری‌ها را می‌کشد.

حداقل غلظت مهاری [Minimum Inhibitory Concentration (MIC)]: این در شرایط آزمایشگاهی با تست کردن غلظت‌های استاندارد ارگانیسم‌ها علیه رقت‌های متوالی ماده ضد میکروبی مشخص می‌شود. کمترین غلظتی که رشد ارگانیسم را مهار می‌کند تحت عنوان MIC نامیده می‌شود.

حداقل غلظت کشندگی [Minimum Bactericidal Concentration (MBC)]: این فعالیت در شرایط آزمایشگاهی با در معرض قرار دادن غلظت استاندارد ارگانیسم‌ها با رقت‌های متوالی ماده ضدمیکروبی مشخص می‌شود. کمترین غلظتی که سبب از بین رفتن ۹۹/۹٪ از جمعیت میکروارگانیسم‌ها می‌شود تحت عنوان MBC نامیده می‌شود.

ترکیب‌های آنتی‌بیوتیکی (Antibiotic Combinations): ترکیب آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن برای (۱) گسترده نمودن طیف اثر آنتی باکتریال برای درمان تجربی یا درمان عفونت‌های چند میکروبی، (۲) جلوگیری از خطر مقاومت ارگانیسم‌ها در طی درمان، (۳) دست یابی به یک اثر کشتاری سینرژیستی، انجام گیرد.

سینرژیسم آنتی‌بیوتیکی (Antibiotic Synergism): ترکیب کردن دو آنتی‌بیوتیک که استفاده همزمان از آن‌ها نسبت به زمانی که هر کدام به تنهایی استفاده می‌شوند باعث افزایش فعالیت باکتریسیدالی می‌شود.

آنتاگونیسم آنتی‌بیوتیکی (Antibiotic Antagonism): ترکیب آنتی بوتیک‌ها که فعالیت یک آنتی‌بیوتیک در فعالیت دیگری اختلال ایجاد کند (مثلا مجموع فعالیت هر دو کمتر از فعالیت هر دارو به تنهایی باشد).

بتالاکتاماز (β-lactamase): آنزیمی که حلقه بتاکتام موجود در آنتی بوتیک‌های گروه بتالاکتام را هیدرولیز می‌نماید از اینرو آنتی بیوتیک را غیرفعال می‌کند، آنزیم‌های اختصاصی برای *پنی‌سیلین‌ها*، *سفالوسپورین‌ها* و *کارباپنم‌ها* به ترتیب عبارتند از: پنی‌سیلینازها، سفالوسپورینازها، کارباپنمازها.

بتالاکتام (مانند پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، سفامایسین‌ها، کارباپنم‌ها، مونوباکتام‌ها و مهار کننده‌های بتالاکتاماز) دسته بندی می‌شوند. علت این نامگذاری وجود یک ساختار حلقه بتالاکتام مشترک در تمامی آن‌ها می‌باشد. سایر آنتی‌بیوتیک‌هایی که با ساختار دیواره سلولی باکتریایی تداخل ایجاد می‌کنند شامل ونکومایسین، داپتومایسین، باسیتراسین و عوامل ضد مایکوباکتریومی نظیر ایزونیازید، اتامبوتول، سیکلوسرین و اتیونامید می‌باشند.

آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (β-lactam Antibiotics)

جزء ساختاری اصلی بیشتر دیواره‌های سلولی باکتریایی لایه پپتیدوگلیکان می‌باشد. ساختار پایه آن یک زنجیره ۱۰ تا ۶۵ واحد دی ساکاریدی است که از مولکول‌های متناوب N ـ استیل گلوکز آمین و N ـ استیل مورامیک اسید تشکیل شده است. این زنجیره‌ها سپس توسط پل‌های پپتیدی با یکدیگر اتصال متقاطع دارند و بدین ترتیب یک پوشش مشبک محکم را برای باکتری‌ها ایجاد می‌نمایند.

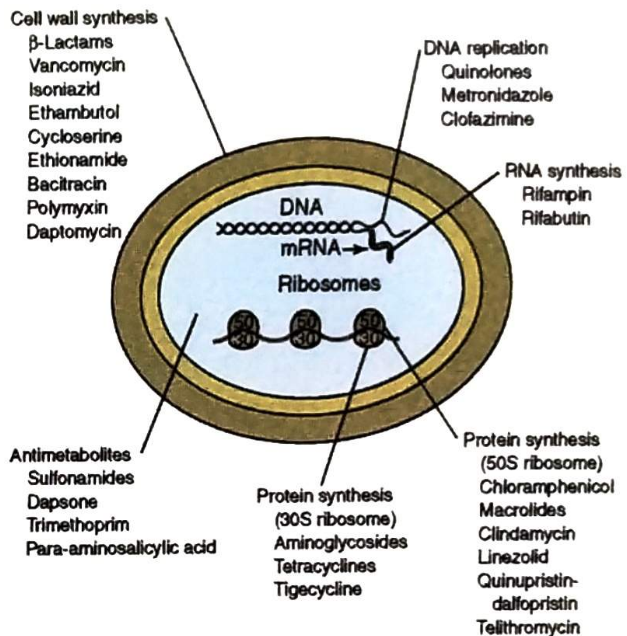
کادر ۲–۱۴. مکانیسم‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی

غیرفعال سازی آنتی بیوتیک به وسیله آنزیم‌های باکتریایی
موانع از دسترسی آنتی‌بیوتیک به هدف جلوگیری می‌کنند.
باکتری‌ها قبل از اینکه رشد باکتریایی مهار شود آنتی‌بیوتیک را به خارج از سلول پمپ می‌کنند.
هدف آنتی بیوتیک تغییر می‌کند بنابراین توسط آنتی بیوتیک شناسایی نمی‌شود.
هدف آنتی بیوتیک به میزان زیادی تولید می‌شود در نتیجه رشد باکتریایی تحت تأثیر آنتی بیوتیک قرار نمی‌گیرد.
هدف آنتی بیوتیک بیش از این برای زنده ماندن باکتریایی ضروری نیست.
باکتری‌ها در حضور آنتی‌بیوتیک وارد مرحله خفتگی می‌شوند.

جدول ۱-۱۴. مکانیسم‌های اصلی فعالیت آنتی‌بیوتیک

آنتی‌بیوتیک	عملکرد
تخریب دیواره سلولی	
پنی‌سیلین‌ها	به PBPها و آنزیم‌های مسئول سنتز پپتیدوگلیکان متصل می‌شوند.
سفالوسپورین‌ها	
سفامایسین‌ها	
کارباپنم‌ها	
مونوباکتام‌ها	
بتالاکتام / مهارکننده‌های بتالاکتاماز	به بتالاکتاماز متصل می‌شود و از غیرفعال شدن آنزیماتیک بتالاکتام جلوگیری می‌کنند.
ونکومایسین	اتصال متقاطع (Cross-linkage) لایه‌های پپتیدوگلیکان را مهار می‌کند.
داپتومایسین	سبب دپلیمریزه شدن غشاء سیتوپلاسمی (Depolarization of Cytoplasmic Membrane) می‌شود که منجر به از بین رفتن شیب‌های غلظت یونی می‌گردد.
باسیتراسین	غشاء سیتوپلاسمی باکتریایی و جابجایی پیش سازهای پپتیدوگلیکان را مهار می‌کند.
پلی میکسین‌ها	غشاءهای باکتریایی را مهار می‌نمایند.
ایزونیازید	سنتز مایکولیک اسید را مهار می‌کنند.
اتیونامید	
اتامبوتول	سنتز آرابینوگالاکتان (Arabinogalactan) را مهار می‌نماید.
سیکلوسرین	اتصال متقاطع (Cross-linkage) لایه‌های پپتیدوگلیکان را مهار می‌کند.
مهار سنتز پروتئین	
آمینوگلیکوزیدها	سبب آزاد شدن نابهنگام زنجیره‌های پپتیدی نابجا از 30S ریبوزوم می‌گردند.
تتراسایکلین‌ها	از طویل شدن پلی پپتید (Polypeptide Elongation) در 30S ریبوزوم جلوگیری می‌کنند.
گلیسیل سایکلین‌ها	به 30S ریبوزوم متصل می‌شوند و از آغاز سنتز پروتئین (Initiation of Protein Synthesis) جلوگیری می‌کنند.
اگزازولیدینون	از آغاز سنتز پروتئین در 50S ریبوزوم جلوگیری می‌کند.
ماکرولیدها	از طویل شدن پلی پپتید (Polypeptide Elongation) در 50S ریبوزوم جلوگیری می‌کنند.
کتولیدها	
کلیندامایسین	
استرپتوگرامین‌ها	
مهار سنتز اسید نوکلئیک	
کینولون‌ها	به زیر واحد α (α subunit) DNA گیراز متصل می‌شوند.
ریفامپین	از طریق اتصال به RNA پلی مراز وابسته به DNA (DNA-dependent RNA Polymerase) از رونویسی جلوگیری می‌کنند.
ریفابوتین	
مترونیدازول	DNA باکتری‌ها را می‌شکند (یک ترکیب سایتوتوکسیک (Cytotoxic) است).
آنتی متابولیت	
سولفونامیدها	دی هیدروپتروات سنتاز (Dihydropteroate Synthase) را مهار می‌نماید و سنتز اسید فولیک را تخریب می‌کنند.
داپسون	دی هیدروپتروات سنتاز را مهار می‌کند.
تری متوپریم	دی هیدروفولات ردوکتاز (Dihydrofolate Reductase) را مهار می‌نماید و سنتز اسید فولیک را تخریب می‌کنند.

DNA، داکسی ریبونوکلئیک اسید؛ PBPs، پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین؛ RNA، ریبونوکلئیک اسید.



شکل ۱-۱۴. مکان‌های اصلی فعالیت آنتی‌بیوتیک.

ساختمان زنجیره‌ها و اتصالات متقاطع توسط آنزیم‌های خاصی (مانند ترانس پپتیدازها (Transpeptidases)، ترانس گلیکوزیلازها (Transglycosylases) و کربوکسی پپتیدازها (Carboxypeptidases)) که اعضای خانواده بزرگ سرین پروتئازها (Serine Proteases) می‌باشند، شکسته می‌شوند. این آنزیم‌های تنظیمی همچنین پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین (Penicillin-Binding Proteins [PBPs]) نامیده می‌شوند زیرا آن‌ها اهداف آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام می‌باشند. هنگامی که باکتری‌های در حال رشد در معرض این آنتی بوتیک‌ها قرار می‌گیرند، آنتی‌بیوتیک به PBPهای خاص در دیواره سلولی باکتریایی متصل شده و گردهمایی زنجیره‌های پپتیدوگلیکان را مهار می‌کنند. این عمل سبب فعال شدن اتولیزین‌ها (Autolysins) می‌شود که دیواره سلولی را تخریب می‌کنند و در نتیجه منجر به مرگ سلول باکتریایی می‌شود. از اینرو آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام معمولاً به عنوان عوامل باکتریوسید (Bactericidal Agents) عمل می‌کنند.

باکتری‌ها به وسیله سه مکانیسم کلی می‌توانند به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مقاوم شوند: (۱) کاهش غلظت آنتی‌بیوتیک در جایگاه هدف دیواره سلولی، (۲) کاهش اتصال آنتی‌بیوتیک به PBP، و (۳) هیدرولیز آنتی‌بیوتیک توسط آنزیم‌های باکتریایی یعنی بتالاکتامازها. اولین مکانیسم مقاومت فقط در باکتری‌های گرم منفی مشاهده می‌شود. باکتری‌های گرم منفی دارای یک غشاء خارجی هستند که لایه پپتیدوگلیکان را می‌پوشانند. نفوذ آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام به درون باسیل‌های گرم منفی نیازمند انتقال از طریق منفذهای موجود در غشاء خارجی است. تغییر در پروتئین‌های (پورین‌ها) سازنده دیواره این منافذ می‌تواند اندازه منفذ باز یا شارژ این کانال‌ها را تغییر داده و در نتیجه سبب ممانعت از ورود آنتی‌بیوتیک گردند. علاوه بر این، خارج نمودن فعال یا پمپ کردن آنتی‌بیوتیک‌ها به بیرون می‌تواند غلظت آنتی‌بیوتیک را در سلول کاهش دهد.

مقاومت همچنین می‌تواند از طریق تغییر در اتصال آنتی‌بیوتیک بتالاکتام به PBP به دست آمده باشد. این موضوع می‌تواند به وسیله (۱) تولید بیش از حد PBP (به ندرت رخ می‌دهد)، (۲) اکتساب یک PBP جدید (مانند مقاومت به متی سیلین در استافیلوکوکوس اورئوس)، یا (۳) تغییر در یک PBP موجود در اثر نوترکیبی (مانند مقاومت به پنی‌سیلین در *استرپتوکوکوس پنومونیه*) یا موتاسیون نقطه‌ای (مقاومت به پنی‌سیلین در انتروکوکوس فیسیوم) به وجود آید.

در نهایت باکتری‌ها می‌توانند بتالاکتامازهایی تولید کنند که آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را غیرفعال کنند. جالب اینکه بتالاکتامازها همانند PBPها، جزء خانواده سرین پروتئازها (Serine Proteases) می‌باشند. بیش از ۲۰۰ بتالاکتاماز مختلف شناسایی شده است. برخی از آن‌ها برای پنی‌سیلین‌ها (یعنی پنی‌سیلینازها)، سفالوسپورین‌ها (یعنی سفالوسپورینازها (Cephalosporinases)) یا کارباپنم‌ها (یعنی کارباپنمازها (Carbapenemases)) اختصاصی می‌باشند، در حالی که بقیه طیف فعالیتی وسیعی دارند به طوری که برخی از آن‌ها می‌توانند بیشتر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را غیرفعال نمایند. بحث کامل راجع به بتالاکتامازها خارج از حوزه این فصل است با این وجود یک بحث مختصر برای درک محدودیت‌های آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، شده است. با استفاده از یک طرح طبقه‌بندی، بتالاکتامازها به چهار کلاس (A تا D) تقسیم بندی شده‌اند. شایع‌ترین بتالاکتامازهای کلاس A شامل SHV-1 و TEM-1 می‌باشند که پنی‌سیلینازهایی هستند که در باسیل‌های گرم منفی شایع (مانند *اشریشیا و کلبسیلا*) یافت می‌شوند و حداقل فعالیت را علیه سفالوسپورین‌ها دارند. متأسفانه موتاسیون نقطه‌ای ساده در ژن‌های کد کننده این آنزیم‌ها موجب تولید بتالاکتامازهایی شده است که توانایی فعالیت علیه تمام پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها را دارند.

این بتالاکتامازها، تحت عنوان بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (Extended-spectrum β-lactamases [ESBLs]) نامیده می‌شوند و از آنجایی که اغلب آن‌ها روی پلاسمیدهایی کد شده‌اند که توانایی انتقال از یک ارگانیسم به ارگانیسم دیگر را دارند، بسیار مشکل‌زا می‌باشند. کلاس B بتالاکتامازها (Class B β-lactamases) متالوآنزیم‌های وابسته به روی (Zinc-dependent Metalloenzymes) می‌باشند که دارای طیف اثر وسیعی علیه تمام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و از جمله سفامایسین‌ها و کارباپنم‌ها می‌باشند. کلاس C بتالاکتامازها (Class C β-lactamases) اصولا سفالوسپورینازها می‌باشند و روی کروموزوم باکتریایی (Bacterial Chromosome) کدگذاری شده‌اند. بیان این آنزیم‌ها معمولاً سرکوب می‌شوند، اگر چه در مواجهه با آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام تحریک کننده معین یا به وسیله موتاسیون‌ها در ژن‌های کنترل کننده بیان این آنزیم‌ها، این وضعیت می‌تواند تغییر نماید. بیان این کلاس بتالاکتامازها به ویژه مشکل زاست زیرا این دسته از بتالاکتامازها علیه اکثر سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف قوی، فعال هستند. بتالاکتامازهای کلاس D (Class D β-lactamases) پنی‌سیلینازها هستند که اصولاً در باسیل‌های گرم منفی یافت می‌شوند.

پنی‌سیلین‌ها

آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین (جدول ۲-۱۴) آنتی‌بیوتیک‌های بسیار مؤثر با سمیت خیلی کم می‌باشند. ترکیب پایه آن‌ها یک اسید آلی و یک حلقه بتالاکتام است که از کشت قارچ *پنی سیلیوم کرایزوجنوم* (Penicillium chrysogenum) به دست می‌آید. اگر کپک توسط فرآیند تخمیری رشد داده شود مقدار زیادی ۶-آمینوپنی سیلانیک اسید (حلقه بتالاکتام متصل شده به حلقه تیازولیدین) تولید می‌شود. تغییر بیوشیمیایی این مشتقات محصولات حدواسط سبب می‌شود که حساسیت آنتی‌بیوتیک‌ها به اسید کاهش یافته، جذب آن‌ها در مسیر گوارشی افزایش یابد، به اثر تخریبی پنی‌سیلیناز مقاوم باشند و طیف فعالیت وسیع‌تری داشته باشند به طوری که گرم منفی‌ها را نیز شامل می‌شوند.

پنی‌سیلین G توسط اسید معده غیرفعال می‌گردد. از اینرو عمدتا به صورت تزریق وریدی برای درمان عفونت‌های ناشی از تعداد محدودی ارگانیسم‌های حساس، استفاده می‌شود. پنی‌سیلین V به اسید مقاومت بیشتری دارد و به شکل خوراکی برای درمان باکتری‌های حساس استفاده می‌شود. پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز (Penicillinase-resistant Penicillins) مانند متی‌سیلین و اگزاسیلین برای درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس‌های حساس استفاده می‌شوند. متأسفانه مقاومت به این گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها در عفونت‌های استافیلوکوکوسی اکتسابی از بیمارستان و اکتسابی از جامعه شایع شده است. آمپی‌سیلین

جدول ۲-۱۴. پنی‌سیلین‌ها

آنتی‌بیوتیک	طیف اثر
پنی‌سیلین‌های طبیعی (Natural Penicillins): بنزیل پنی‌سیلین (پنی‌سیلین G) فنوکسی متیل پنی‌سیلین (پنی‌سیلین V)	علیه تمام استرپتوکوکوس‌های بتاهمولیتیک و اغلب دیگر گونه‌ها فعال است، فعالیت محدودی علیه استافیلوکوکوس‌ها دارد، علیه مننگوکوکسی‌ها و اغلب باکتری‌ها گرم مثبت بی‌هوازی فعال است، فعالیت ضعیفی علیه باسیل‌های گرم منفی هوازی و بی‌هوازی دارد.
پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز (Penicillinase-resistant Penicillins): متی سیلین، نافسیلین، اگزاسیلین، کلواگزاسیلین، دی کلواگزاسیلین	شبیه پنی سیلینی‌های طبیعی می‌باشند به جز اینکه فعالیت افزایش یافته‌ای علیه استافیلوکوکوکس‌ها دارند.
پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف (Broad-spectrum Penicillins): آمینو پنی‌سیلین‌ها (آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین)	فعالیت آن‌ها علیه کوکسی‌های گرم مثبت به اندازه پنی‌سیلین‌های طبیعی است، علیه برخی باسیل‌های گرم منفی فعال هستند.
بتالاکتام همراه با مهار کننده بتالاکتاماز (آمپی سیلین-سولباکتام، آموکسی‌سیلین-کلاولانات، تیکارسیلین-کلاولانات، پیپراسیلین-تازوباکتام و سفتازیدیم - آویباکتام)	فعالیتی شبیه به بتالاکتام‌های طبیعی دارند، به اضافه اینکه فعالیت تأیید شده علیه استافیلوکوکوس‌های تولید کننده بتالاکتاماز و باسیل‌های گرم منفی انتخابی دارند، همه بتالاکتامازها را مهار نمی‌کنند، پیپراسیلین/تازوباکتام و سفتازیدیم - آویباکتام فعالترین آن‌هاست.

اولین پنی‌سیلین وسیع‌الطیف بوده هر چند طیف اثر آن علیه باسیل‌های گرم منفی عمدتاً به *اشریشیاکلی، پروتئوس و گونه‌های هموفیلوس* محدود می‌باشد. پنی‌سیلین‌های انتخابی با مهار کننده‌های بتالاکتاماز (β-lactamase Inhibitors) ترکیب شده‌اند. مهار کننده‌های بتالاکتاماز (مانند کلاولانیک اسید (Clavulanic Acid)، سولباکتام (Sulbactam)، تازوباکتام (Tazobactam)) به تنهایی نسبتاً غیرفعال می‌شوند اما، زمانی که با برخی پنی‌سیلین‌ها (یعنی آمپی سیلین، آموکسی سیلین، تیکارسیلین و پیپراسیلین) ترکیب می‌شوند در درمان برخی از عفونت‌های ناشی از باکتری‌های تولید کننده بتالاکتاماز مؤثر هستند. مهار کننده‌های بتالاکتاماز به طور غیرقابل برگشت به بتالاکتامازهای حساس باکتری‌ها متصل شده و آن‌ها را غیرفعال می‌کنند (اگرچه این مهار کننده‌ها توانایی اتصال به تمام بتالاکتامازها را ندارند) و به این ترتیب به داروی همراه خود اجازه داده می‌شود که سنتز دیواره سلولی را تخریب کند.

سفالوسپورین‌ها (Cephalosporins) و سفامایسین‌ها (Cephamycins)

سفالوسپورین‌ها (جدول ۳-۱۴) آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مشتق شده از ۷- آمینو سفالوسپورانیک اسید (حلقه بتالاکتام به حلقه دی‌هیدروتیازین متصل شده است) هستند که در ابتدا از کپک *سفالوسپوریوم* (Cephalosporium) جداسازی شدند. سفامایسین‌ها بسیار مشابه سفالوسپورین‌ها هستند، به جز اینکه آن‌ها در حلقه هیدروتیازین دارای اکسیژن در جایگاه گوگرد می‌باشند که سبب می‌شود در برابر هیدرولیز بتالاکتاماز پایدارتر باشند. سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها همانند پنی‌سیلین‌ها دارای مکانیسم عمل مشابهی هستند با این حال آن‌ها دارای طیف ضدباکتریایی وسیع‌تری هستند و به بسیاری از بتالاکتامازها مقاوم‌ند و دارای ویژگی‌های فارماکوکینتیک (مثلا نیمه عمر طولانی‌تر) بهتری می‌باشند.

تغییرات بیوشیمیایی در ملکول پایه آنتی‌بیوتیک منجر به ایجاد آنتی‌بیوتیک‌هایی با خصوصیات فارموکوکینتیک و فعالیت بهتری می‌گردد. سفالوسپورین‌ها در مقایسه با پنی‌سیلین‌ها فعالیت بیشتری علیه باکتری‌های گرم منفی دارند. این فعالیت‌ها به نوبه خود در میان نسل‌های مختلف سفالوسپورین‌ها متفاوت است. فعالیت آنتی‌بیوتیک‌های نسل اول با طیف اثر محدود (Narrow-spectrum) عمدتاً محدود به *اشرشیاکلی، گونه‌های کلبسیلا، پروتئوس میرابیلیس* و *کوکسی‌های گرم مثبت* حساس به اگزاسیلین می‌باشد. بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های نسل دوم با طیف اثر وسیع (Expanded-spectrum) فعالیت افزوده‌ای علیه *هموفیلوس آنفلوآنزا، گونه‌های انتروباکتر، سیتروباکتر* و *سراشیا* و برخی از بی‌هوازی‌ها مانند باکتروئیدس فراژیلیس دارند. آنتی‌بیوتیک‌های نسل سوم با طیف گسترده (Broad-spectrum) و آنتی‌بیوتیک‌های نسل

جدول ۳-۱۴. مثال‌های انتخابی از سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها	طیف فعالیت
طیف اثر محدود (Narrow Spectrum) (سفالکسین، سفالوتین، سفارولین، سفاپیرین، سفرادین)	علیه باکتری‌های گرم مثبت فعالیتی به اندازه اگزاسیلین دارند، علیه برخی باکتری‌های گرم منفی (مانند اشرشیاکلی، کلبسیلا، پروتئوس میرابیلیس) فعالیت دارند.
سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف (Expanded-spectrum Cephalosporins) (سفاکلور، سفوروکسیم)	علیه باکتری‌های گرم مثبت فعالیتی به اندازه اگزاسیلین دارند، فعالیت تأیید شده‌ای علیه باکتری‌های گرم منفی شامل انتروباکتر، سیتروباکتر و بعلاوه گونه‌های پروتئوس دارند.
سفامایسین‌های وسیع‌الطیف (Expanded-spectrum Cephamycins) (سفوتتان، سفوکسیتین)	فعالیتی شبیه سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف دارند اما به بتالاکتامازها کمتر حساس هستند.
طیف گسترده (Broad Spectrum) (سفیکسیم، سفوتاکسیم، سفتریاکسون، سفتازیدیم)	علیه باکتری‌های گرم مثبت فعالیتی به اندازه اگزاسیلین دارند، فعالیت تأیید شده‌ای علیه باکتری‌های گرم منفی شامل پسودوموناس دارد.
طیف وسیع (Extended Spectrum) (سفپیم، سفپیروم)	علیه باکتری‌های گرم مثبت فعالیتی به اندازه اگزاسیلین دارد، علاوه بر این فعالیت تأیید شده‌ای علیه باکتری‌های گرم منفی دارد.

چهارم وسیع‌الطیف (Etended-spectrum) علیه بیشتر انتروباکتریاسیه‌ها و *پسودوموناس آئروژینوزا* مؤثر می‌باشند. از مزیت‌های آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف افزایش پایداری آن‌ها در برابر بتالاکتامازها می‌باشد. متأسفانه باکتری‌های گرم منفی نسبت به سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها سریعاً مقاوم می‌شوند (عمدتاً به واسطه تولید بتالاکتاماز) که به طور قابل توجهی استفاده از این عوامل را به خطر انداخته است.

کارباپنم‌ها و مونوباکتام‌ها

از دیگر کلاس‌های آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام کارباپنم‌ها (مانند ایمی پنم، مروپنم، ارتاپنم (Ertapenem)، دوری‌پنم (Doripenem)) و مونوباکتام‌ها (مانند آزوترونام (Aztreonam)) هستند (جدول ۴-۱۴). کارباپنم‌ها آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف مهم تجویز شونده به طور وسیع هستند که علیه بسیاری از گروه‌های ارگانیسم‌ها مؤثر می‌باشند. در مقابل، مونوباکتام‌ها آنتی بیوتیک‌های طیف اثر محدود هستند که تنها علیه باکتری‌های گرم منفی هوازی مؤثر می‌باشند. باکتری‌های بی‌هوازی و باکتری‌های گرم مثبت به مونوباکتام‌ها مقاوم هستند. مزیت آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف اثر محدود این است که می‌توان از آن‌ها برای درمان ارگانیسم‌های حساس بدون از بین بردن جمعیت باکتریایی حفاظتی فلور طبیعی بیمار، استفاده کرد. علی‌رغم این مزیت مونوباکتام‌ها بطور وسیع استفاده نمی‌شوند.

در سال‌های اخیر مقاومت به کارباپنم‌ها به خاطر تولید کارباپنمازها (Carbapenemases) گسترش پیدا کرده است. همانطور که قبلا ذکر شد بتالاکتامازها به چهار کلاس A تا D تقسیم‌بندی می‌شوند. کلاس A کارباپنمازها (Class A Carbapenemases) در طیف وسیعی از باکتری‌ها شامل پسودوموناس و انتروباکتریاسیه (یکی از شایع‌ترین آنها کارباپنماز *کلبسیلا* پنومونیه یا KPC می‌باشد) یافت شده‌اند و ارگانیسم‌های تولید کننده این کارباپنماز به تمام بتالاکتام‌ها مقاوم می‌باشند و تنها با استفاده از روش‌های ملکولی که ژن‌های مقاومت را شناسایی می‌کنند به طور قابل اطمینان شناسایی می‌شوند. کلاس B کارباپنماز یک *متالوبتالاکتاماز* (Metallo-b-Lactamase) (برای فعالیت به روی (Zinc) نیاز دارد) است که به طور وسیعی در باکتری‌های گرم منفی وجود دارد و توسط تست‌های تعیین حساسیت مرسوم به طور قابل اطمینان نمی‌تواند شناسایی شود. ارگانیسم‌های تولید کننده کلاس B کارباپنمازها (شایع‌ترین آنها متالوبتالاکتاماز دهلی نو (New Delhi Metallo-β- lactamase[NDM])) است که با توجه به مکانی که اولین بار این آنزیم در آنجا شناسایی شد نامگذاری شده است) به تمام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام احتمالاً به جز آزترونام (Aztreonam) مقاوم هستند. در نهایت، کلاس D کارباپنمازها (Class D Carbapenemases) اغلب در اسینتوباکتر یافت می‌شوند و توسط تست‌های تعیین حساسیت مرسوم شناسایی می‌گردند و مقاومت به همه آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را کد می‌کنند. این گروه از کارباپنمازها مهم هستند، زیرا سویه‌های *اسینتوباکتر* تولید کننده این کارباپنماز معمولا به جز چند استثناء به تمام آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌باشند.

گلیکوپپتیدها (Glycopeptides)

ونکومایسین (Vancomycin) که در ابتدا از *استرپتوماسیس اورینتالیس* (Streptomyces orientalis) به دست آمد یک گلیکوپپتید پیچیده است که سنتز پپتیدوگلیکان دیواره سلولی را در باکتری‌های گرم مثبت

جدول ۴-۱۴ . سایر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام

آنتی‌بیوتیک	طیف فعالیت
کارباپنم‌ها (ایمی پنم، مروپنم، ارتاپنم، دوری‌پنم (Doripenem)	آنتی‌بیوتیک‌هایی وسیع‌الطیف که علیه اغلب باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی هوازی و بی‌هوازی به جز استافیلوکوکوس‌های مقاوم به اگزاسیلین، اغلب سویه‌های انتروکوکوس فاسیوم و باسیل‌های گرم منفی انتخابی (مانند برخی بورخولدریاها، استنوتروفوموناس و برخی پسودوموناس ها) فعال هستند.
مونوباکتام (آزترونام)	علیه برخی باسیل‌های گرم منفی هوازی انتخابی فعال است ولی علیه بی‌هوازی‌ها و کوکسی‌های گرم مثبت غیرفعال است.

در حال رشد مختل می‌کند. ونکومایسین با D-آلانین-D-آلانین (D-alanine-D-alanine) انتهایی زنجیره‌های جانبی پنتاپپتید واکنش می‌دهد و با تشکیل پل‌ها (Bridges) بین زنجیره‌های پپتیدوگلیکان تداخل می‌نماید. ونکومایسین برای درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس‌های مقاوم به اگزاسیلین و دیگر باکتری‌های گرم مثبت مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام استفاده می‌شود. ونکومایسین علیه باکتری‌های گرم منفی غیر فعال می‌باشد زیرا ملکول خیلی بزرگ است و نمی‌تواند از منافذ غشاء خارجی باکتری‌های گرم منفی عبور کند و به جایگاه هدف پپتیدوگلیکان برسد. علاوه بر این برخی ارگانیسم‌ها ذاتاً به ونکومایسین مقاوم هستند (مانند لکونوستوک (Leuconostoc)، لاکتوباسیلوس (Lactobacillus)، *پدیوکوکوس* (Pediococcus) و اریزی پلوتریکس (*Erysipelothrix*)) زیرا پنتاپپتید در این باکتری‌ها به D-آلانین-D-لاکتات (D-alanine-D-lactate) ختم می‌شود و ونکومایسین نمی‌تواند به آن متصل شود. مقاومت ذاتی به ونکومایسین نیز در برخی از گونه‌های انتروکوکوس (مانند انتروکوکوس گالیناروم و انتروکوکوس کاسلیفلاووس) که دارای انتهای D-آلانین-D-سرین (D-alanine-D-serine) هستند، مشاهده می‌شود. در نهایت بعضی از گونه‌های انتروکوکوس (خصوصا انتروکوکوس فیسیوم و انتروکوکوس فکالیس) نسبت به ونکومایسین مقاومت اکتسابی (Acquired Resistance) دارند. ژن‌های مسئول این مقاومت (عمدتاً *vanA* و *vanB*) که موجب تغییرات در پنتاپپتید انتهایی می‌شوند می‌توانند بر روی پلاسمیدها (Plasmids) حمل شوند و به طور جدی سودمندی ونکومایسین را برای درمان عفونت‌های انتروکوکوسی به خطر انداخته است. مهمتر اینکه ژن مسئول مقاومت به ونکومایسین در درون یک ترانسپوزون (Transposon) روی یک پلاسمید کونژوگه مقاومت چند دارویی (Multiresistance Conjugative Plasmid) قرار گرفته است که در شرایط بدن موجود زنده از *انتروکوکوس فکالیس* به *استافیلوکوکوس* مقاوم به چند دارو، منتقل می‌شود. سپس ترانسپوزون از پلاسمید انتروکوکوس فکالیس حرکت کرده و به درون پلاسمید چند مقاومتی استافیلوکوکوس اورئوس وارد شده و نوترکیبی انجام می‌شود. که این منجر به پیدایش یک پلاسمید استافیلوکوکوس اورئوس می‌گردد که مقاومت به بتالاکتام‌ها، ونکومایسین، آمینوگلیکوزیدها و دیگر آنتی بیوتیک‌ها را کد می‌نماید و در واقع این پلاسمید می‌تواند از طریق کونژوگاسیون به سایر استافیلوکوکوس‌ها منتقل شود. به طور جالبی این سویه‌های مقاوم استافیلوکوکوس به میشیگان محدودند ولی اگر این مقاومت شایع شود مشکلات پزشکی عمیق می‌شوند.

لیپوپپتیدها (Lipopeptides)

داپتومایسین (Daptomycin) یک لیپوپپتید حلقوی بوجود آمده بصورت طبیعی است که توسط *استرپتومایسس روزئوسپوروس* (*Streptomyces roseosporus*) تولید می‌شود و به طور غیرقابل برگشت (Irreversibly) به غشاء سیتوپلاسمی (Cytoplasmic Membrane) متصل می‌شود که منجر به دپلاریزاسیون غشایی (Membrane Depolarization) و از بین رفتن شیب یونی و در نتیجه مرگ سلول می‌شود. داپتومایسین فعالیت قوی علیه باکتری‌های گرم مثبت دارد اما باکتری‌های گرم منفی به آن مقاوم هستند زیرا دارو نمی‌تواند از دیواره سلولی آن‌ها نفوذ کند و به غشاء سیتوپلاسمی برسد. داپتومایسین فعالیت خوبی علیه استافیلوکوکوس‌های مقاوم به چند دارو، استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌ها (از جمله سویه‌های مقاوم به ونکومایسین) دارد.

پلی پپتیدها (Polypeptides)

باسیتراسین (Bacitracin) که از باسیلوس لیکنی فرمیس (*Bacillus licheniformis*) جدا می‌شود مخلوطی از پلی پپتیدهاست که در محصولات استفاده شونده به صورت موضعی (مانند کرم‌ها، پمادها، اسپری‌ها) برای درمان عفونت‌های پوستی ناشی از باکتری‌های گرم مثبت (به ویژه عفونت‌های ناشی از *استافیلوکوکوس‌ها* و *استرپتوکوکوس‌های گروه A*) بکار می‌رود. باکتری‌های گرم منفی به این دارو مقاوم هستند. باسیتراسین با تداخل در دفسفریلاسیون (Dephosphorylation) و بازآرایی (Recycling) ناقل پپتیدی (Lipid Carrier) مسئول انتقال پیش سازهای پپتیدوگلیکان از غشاء سیتوپلاسمی به دیواره سلولی، موجب مهار سنتز دیواره سلولی می‌شود. این دارو

همچنین ممکن است به غشاء سیتوپلاسمی باکتریایی آسیب بزند و رونویسی ریبونوکلئیک اسید (Ribonucleic Acid (RNA) Transcription) را مهار نماید. مقاومت به این آنتی‌بیوتیک به احتمال زیاد به خاطر عدم توانایی آنتی‌بیوتیک در نفوذ به درون سلول باکتریایی، ایجاد می‌شود.

پلی میکسین‌ها (Polymyxins) گروهی از پلی‌پپتیدهای حلقوی هستند که از *باسیلوس پلی میکسا* (*Bacillus polymyxa*) به دست می‌آیند. این آنتی‌بیوتیک‌ها شبیه دترجنت‌ها (Detergents) از طریق فعل و انفعال با لیپوپلی ساکاریدها و فسفولیپیدها در غشاء خارجی وارد غشاءهای باکتریایی شده و باعث افزایش نفوذ پذیری سلولی و در نهایت مرگ سلولی می‌شوند. پلی میکسین B و E (کلیستین (Colistin)) باعث ایجاد نفروتوکسیتی (Nephrotoxicity) شدیدی می‌شوند. از اینرو استفاده از آن‌ها عمدتا محدود به درمان عفونت‌های موضعی از قبیل عفونت گوش خارجی، عفونت‌های چشم و عفونت‌های پوست ایجاد شده توسط ارگانیسم‌های حساس می‌باشد، با این وجود از آنجائیکه بعضی ارگانیسم‌ها مانند *باکتری‌های گرم منفی تولید کننده کارباپنماز* فقط به کلیستین حساس‌اند این آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های سیستمیک نیز استفاده می‌شود. متأسفانه مقاومت به کلیستین نیز در حال گسترش است و این ارگانیسم‌ها تقریباً به تمام آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم هستند.

ایزونیازید (Isoniazid)، اتیونامید (Ethionamide)، اتامبوتول (Ethambutol) و سیکلوسرین (Cycloserine)

ایزونیازید، اتیونامید، اتامبوتول و سیکلوسرین آنتی‌بیوتیک‌هایی فعال بر روی دیواره سلولی می‌باشند که برای درمان عفونت‌های مایکوباکتریومی استفاده می‌شوند. ایزونیازید (ایزونیکوتینیک اسید هیدرازید [INH]) بر روی مایکوباکتریوم‌هایی که به طور فعال در حال تکثیر می‌باشد اثر باکتریسیدال دارد. اگرچه مکانیسم دقیق عملکرد آن مشخص نمی‌باشد، اما در سنتز مایکولیک اسید (Mycolic Acid) اختلال ایجاد می‌کند (غیراشباع شدن (Desaturation) اسیدهای چرب زنجیره بلند و طویل‌سازی (Elongation) اسیدهای چرب و هیدروکسی لیپیدها (Hydroxy Lipids) را مختل می‌نماید). اتیونامید که مشتقی از INH بوده نیز سنتز اسید مایکولیک را مهار می‌کند. اتامبوتول با سنتز آرابینوگالاکتان (Arabinogalactan) در دیواره سلولی تداخل ایجاد می‌کند و سیکلوسرین دو آنزیم D-آلانین-D-آلانین سنتتاز (D-alanine-D-alanine Synthetase) و آلانین راسماز (Alanine Rasemase) را مهار می‌کند که هر دو سنتز دیواره سلولی را کاتالیز می‌نمایند. مقاومت به این چهار آنتی‌بیوتیک عمدتاً به خاطر کاهش جذب دارو به درون سلول باکتریایی و یا تغییر جایگاه‌های هدف می‌باشد.

جلوگیری از سنتز پروتئین

فعالیت عمده عوامل موجود در دومین دسته بزرگ آنتی‌بیوتیک‌ها، ممانعت از سنتز پروتئین می‌باشد (جدول ۱-۱۴ را ببینید).

آمینوگلیکوزیدها (Aminoglycosides)

آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی (جدول ۵-۱۴) از قندهای آمینو تشکیل شده‌اند که از طریق اتصالات گلیکوزیدی به یک حلقه آمینو سیکلیتول متصل می‌باشند. استرپتومایسین، نئومایسین، کانامایسین و توبرامایسین در ابتدا از گونه‌های *استرپتومایسس* (*Streptomyces*) و *جنتامایسین* و *سیسومایسین* (Sisomicin) از گونه‌های *میکرومونوسپورا* (*Micromonospora*) به دست آمده اند. آمیکاسین و نتیل مایسین به ترتیب مشتقات صناعی کانامایسین و سیسومایسین می‌باشند. این آنتی‌بیوتیک‌ها از غشاء خارجی (در باکتری‌های گرم منفی)، دیواره سلولی و غشاء سیتوپلاسمی عبور کرده و وارد سیتوپلاسم باکتری می‌شوند و در آنجا با اتصال غیرقابل برگشت (Irreversibly Binding) به پروتئین‌های ریبوزومی 30S از سنتز پروتئین‌های باکتریایی ممانعت می‌نمایند. این اتصال به ریبوزوم‌ها دو اثر دارد: تولید پروتئین‌های غیر صحیح به خاطر اشتباه در خواندن RNA (mRNA) و قطع سنتز پروتئین به واسطه رهایی زود هنگام ریبوزوم از mRNA.

آمینوگلیکوزیدها به علت توانایی در اتصال غیرقابل برگشت به ریبوزوم اثر باکتریسیدال (Bactericidal) دارند و

اغلب برای درمان عفونت‌های ناشی از بسیاری باسیل‌های گرم منفی (مانند انتروباکتریاسه، *پسودوموناس* و *اسینتوباکتر*) و برخی باکتری‌های گرم مثبت بکار می‌روند. نفوذ از طریق غشاء سیتوپلاسمی یک فرآیند هوازی وابسته به انرژی (Energy-dependent) است. بنابراین بی‌هوازی‌ها به آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند و ارگانیسم‌های حساس به آمینوگلیکوزید در یک محیط بی‌هوازی (مانند آبسه‌ها) به درمان پاسخ نمی‌دهند. استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌ها به آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند زیرا آمینوگلیکوزیدها توان عبور از دیواره سلولی این باکتری‌ها را ندارند. درمان این ارگانیسم‌ها نیازمند تجویز همزمان آمینوگلیکوزید با یک مهار کننده سنتز دیواره سلولی (مانند پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین، ونکومایسین) می‌باشد که برداشت آمینوگلیکوزید را تسهیل می‌کند.

شایع‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در این دسته شامل آمیکاسین، جنتامایسین و توبرامایسین می‌باشند. هر سه آمینوگلیکوزید برای عفونت‌های سیستمیک ناشی از باکتری‌های گرم منفی حساس استفاده می‌شوند. آمیکاسین بهترین فعالیت را دارد و به وفور برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی مقاوم به جنتامایسین و توبرامایسین استفاده می‌شود. استرپتومایسین اکنون در دسترس نیست ولی برای درمان سل، تولارمی و عفونت‌های استرپتوکوکوسی یا انتروکوکوسی مقاوم به جنتامایسین (همراه با پنی‌سیلین) استفاده می‌شود.

مقاومت به اثر ضد باکتریایی آمینوگلیکوزیدها می‌تواند به وسیله یکی از این چهار روش ایجاد گردد: (۱) موتاسیون در محل اتصال به ریبوزوم، (۲) کاهش ورود آنتی‌بیوتیک به درون سلول باکتریایی، (۳) افزایش دفع آنتی‌بیوتیک از سلول، یا (۴) تغییر آنزیمی آنتی‌بیوتیک. شایع‌ترین مکانیسم مقاومت تغییر آنزیمی آمینوگلیکوزیدها (Enzymatic Modification of Aminoglycosides) می‌باشد. این عمل ناشی از تأثیر فسفوترانسفرازها (آمینوگلیکوزید فسفوترانسفراز (Aminoglycoside Phosphotransferase [APHs]))، آدنیل ترانسفرازها (آدنین نوکلئوتید ترانس لوکازها (Adenine Nucleotide Translocases [ANTs]) و استیل ترانسفرازها (استیل‌کوآ کربوکسیلازها (Acetyl-COA Carboxylase [AACs])) بر روی گروه‌های آمینو و هیدروکسیل آنتی‌بیوتیک می‌باشد. تفاوت‌ها در فعالیت ضد باکتریایی در بین آمینوگلیکوزیدها توسط حساسیت نسبی آن‌ها به این آنزیم‌ها مشخص می‌شود. سایر مکانیسم‌هایی که توسط آن‌ها باکتری‌ها به آمینوگلیکوزیدها مقاومت پیدا می‌کند نسبتا غیر شایع هستند. مقاومت ناشی از تغییر در ریبوزوم باکتریایی نیازمند موتاسیون سیستماتیک در کپی‌های متعدد ژن‌های ریبوزومی موجود در سلول باکتریایی می‌باشد. مقاومت ناشی از ممانعت از ورود آنتی‌بیوتیک به درون سلول باکتریایی گاهی در *پسودوموناس* مشاهده می‌گردد ولی این روند معمولاً در باکتری‌های بی‌هوازی دیده می‌شود. این مکانیسم منجر به ایجاد مقاومت متقاطع سطح پایین (Low-level Cross-resistance) به همه آمینوگلیکوزیدها می‌شود. خروج فعال (Active Efflux) آمینوگلیکوزیدها به خارج از سلول باکتری فقط در باکتری‌های گرم منفی مشاهده می‌شود و به ندرت دیده می‌شود.

تتراسایکلین (Tetracyclines)

تتراسایکلین‌ها (جدول ۵-۱۴ را ببینید) آنتی‌بیوتیک‌هایی باکتریواستاتیک با طیف اثر وسیع می‌باشند که از طریق اتصال قابل برگشت (Reversibly) به زیر واحدهای ریبوزومی 30S و در نتیجه ممانعت از اتصال RNA انتقال دهنده آمینواسیل (Aminoacyl-transfer RNA [tRNA]) به کمپلکس mRNA ـ 30S ریبوزوم (30S ribosome-mRNA complex) مانع از سنتز پروتئین می‌شود. تتراسایکلین‌ها (یعنی تتراسایکلین، داکسی‌سایکلین، مینوسایکلین) در درمان عفونت‌های ایجاد شده توسط کلامیدیا، مایکوپلاسما و گونه‌های ریکتزیا و سایر باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت انتخابی مؤثر می‌باشند. تمام تتراسایکلین‌ها طیف فعالیت یکسانی دارند ولی تفاوت عمده بین این آنتی‌بیوتیک‌ها در خصوصیات فارماکوکینتیک آن‌ها می‌باشد (داکسی‌سیکلین و آمینوسیکلین به راحتی جذب می‌شوند و نیمه عمر طولانی دارند). مقاومت به تتراسایکلین‌ها می‌تواند به خاطر کاهش نفوذ باکتری به درون سلول باکتریایی، خروج فعال (Active Efflux) آنتی‌بیوتیک به خارج از سلول، تغییر در جایگاه هدف ریبوزومی، یا تغییر آنزیمی آنتی‌بیوتیک می‌باشد. جهش در ژن‌های کروموزومی کد کننده پروتئین پورینی غشاء خارجی یعنی OmpF، در ایجاد مقاومت سطح پایین (Low-level Resistance) در برابر

جدول ۵-۱۴. مهارکننده‌های سنتز پروتئین

آنتی‌بیوتیک‌ها	طیف اثر
آمینوگلیکوزیدها (استرپتومایسین، کانامایسین، جنتامایسین، توبرامایسین، آمیکاسین)	عمدتاً برای درمان عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی استفاده می‌شوند، کانامایسین اثر محدودی دارد، توبرامایسین نسبت به جنتامایسین علیه پسودوموناس کمی فعالتر است. آمیکاسین فعال‌ترین است. استرپتومایسین و جنتامایسین در همراهی با یک آنتی بیوتیک مؤثر بر روی دیواره سلولی برای درمان عفونت‌های انتروکوکوسی استفاده می‌شوند. استرپتومایسین در برابر مایکوباکتریوم‌ها فعال است و آنتی‌بیوتیک انتخابی برای باسیل‌های گرم منفی است.
آمینوسیکلیتول (اسپکتینومایسین)	علیه نایسریا گونوره فعال است.
تتراسایکلین‌ها (تتراسایکلین، داکسی سایکلین، مینوسایکلین)	آنتی بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی هستند که علیه باکتری‌های گرم مثبت و برخی از باکتری‌های گرم منفی (نایسریا و بعضی از انتروباکتریاسیه‌ها) مایکوپلاسماها، کلامیدیا و ریکتزیاها فعال می‌باشند.
گلیسیل سیکلین‌ها (تیگسیکلین)	طیف اثر آن‌ها مانند تتراسایکلین‌ها می‌باشد ولی علیه باکتری‌های گرم منفی و مایکوباکتریوم‌های سریع الرشد فعال‌تر هستند.
اگزازولیدینون (لاینزولید)	علیه استافیلوکوکوس (شامل سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین و سویه‌های نیمه حساس به ونکومایسین)، انتروکوکوس، استرپتوکوکوس، باسیل‌های گرم مثبت و کلستریدیوم‌ها و کوکسی‌های بی‌هوازی فعال است، علیه باکتری‌های گرم منفی فعال نیست.
ماکرولیدها (اریترومایسین، آزیترومایسین، کلاریترو مایسین، روکسی ترومایسین (Roxithromycin))	آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی هستند که علیه باکتری‌های گرم مثبت و برخی از باکتری‌های گرم منفی، نایسریا، لژیونلا، مایکوپلاسما، کلامیدیا، کلامیدوفیلا، ترپونما و ریکتزیا فعال هستند. کلاریترومایسین و آزیترومایسین علیه برخی از مایکوباکتریوم‌ها فعال می‌باشند.
کتولیدها (تلی‌ترومایسین)	آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف اثر وسیع که دارای فعالیتی شبیه ماکرولیدها می‌باشند. علیه برخی استافیلوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌های مقاوم به ماکرولیدها فعال هستند.
لینکوزآمید (کلیندامایسین)	فعالیت وسیع‌الطیفی علیه کوکسی‌های گرم مثبت هوازی و بی‌هوازی‌ها دارند.
استرپتوگرامین‌ها (کوئینوپریستین-دالفوپریستین)	عمدتا علیه باکتری‌های گرم مثبت مؤثر هستند، فعالیت خوبی علیه استافیلوکوکوس‌های حساس به متی سیلین و مقاوم به متی سیلین، انتروکوکوس فیسیوم حساس به ونکومایسین و مقاوم به ونکومایسین (علیه انتروکوکوس فکالیس فعالیتی ندارند) هموفیلوس، موراکسلا و بی‌هوازی‌ها (شامل باکتروئیدیس فراژیلیس) دارند. علیه انتروباکتریاسیه‌ها یا دیگر باسیل‌های گرم منفی فعال نیستند.

تتراسایکلین‌ها و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند بتالاکتام‌ها، کینولون‌ها، کلرامفنیکل) نقش دارد.

محققان ژن‌های متنوعی را در باکتری‌های مختلف شناسایی کرده‌اند که خروج فعال تتراسایکلین‌ها را به خارج از سلول کنترل می‌نمایند. این شایع‌ترین روش مقاومت است. مقاومت به تتراسایکلین‌ها می‌تواند همچنین در نتیجه تولید پروتئین‌های مشابه به فاکتورهای طویل سازی (Elongation Factors) باشد که ریبوزوم 30S را محافظت می‌کنند. هنگامی که این پدیده اتفاق می‌افتد آنتی‌بیوتیک هنوز می‌تواند به ریبوزوم متصل شود، اما سنتز پروتئین مهار نمی‌شود.

گلیسیل سایکلین‌ها (Glycylcyclines)

تیگسیکلین (Tigecycline) که اولین مورد عرضه شده

در این دسته از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد یک مشتق نیمه سنتتیک از مینوسایکلین (Minocycline) می‌باشد. با روشی مشابه تتراسایکلین‌ها از سنتز پروتئین جلوگیری می‌کند. تیگسیکلین میل پیوندی زیادی به ریبوزوم دارد و کمتر تحت تأثیر خروج (Efflux) یا تغییر آنزیمی قرار می‌گیرد. این آنتی‌بیوتیک فعالیت وسیع‌الطیفی علیه باکتری‌های گرم مثبت، گرم منفی و باکتری‌های بی‌هوازی، دارد، اگرچه، *پروتئوس*، *مورگانلا*، *پروویدنشیا* و *پسودوموناس آئروژینوزا* معمولاً مقاوم هستند.

اگزازولیدینون‌ها (Oxazolidinones)

اگزازولیدینون‌ها آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف اثر محدود می‌باشند و لاینزولید (Linezolid) موردی است که اخیراً استفاده می‌شود. لاینزولید از طریق تداخل در تشکیل کملپکس شروع متشکل از tRNA، mRNA و ریبوزوم، سنتز پروتئین را متوقف می‌کند. دارو به زیر واحد ریبوزومی 50S متصل شده و سبب تغییر جایگاه اتصال tRNA می‌گردد و بدین ترتیب تشکیل کمپلکس شروع 70S (70S Initiation Complex) را مهار می‌نماید. به دلیل مکانیسم منحصربفرد، مقاومت متقاطع با سایر مهار کننده‌های پروتئینی رخ نمی‌دهد. لاینزولید علیه تمام استافیلوکوکوس‌ها، استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌ها (از جمله سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین‌ها، ونکومایسین و آمینوگلیکوزیدها) فعالیت دارد. از آنجایی که درمان عفونت‌های انتروکوکوس‌های مقاوم به چند دارو مشکل می‌باشد معمولاً استفاده از لاینزولید برای درمان این عفونت‌ها در نظر گرفته می‌شود اگرچه گسترش مقاومت دیده می‌شود.

کلرامفنیکل (Chloramphenicol)

کلرامفنیکل همانند تتراسایکلین‌ها، دارای طیف ضدباکتریایی وسیعی می‌باشد ولی در ایالات متحده بصورت رایج استفاده نمی‌شود. دلیل محدودیت استفاده از این دارو این است که علاوه بر تداخلی که در سنتز پروتئین باکتریایی می‌نماید سنتز پروتئین را در سلول‌های مغز استخوان (Bone Marrow Cells) انسان مختل نموده و می‌تواند ایجاد دیسکرازی‌های خونی از قبیل آنمی آپلاستیک (Aplastic Anemia) نماید. کلرامفنیکل از طریق اتصال برگشت‌پذیر با پپتیدیل ترانسفراز (Peptidyltransfrase) زیر واحد ریبوزومی 50S و در نتیجه مهار طویل سازی پپتید (Peptide Elongation) اثر باکتریواستاتیکی خود را اعمال می‌کند. مقاومت به کلرامفنیکل در باکتری‌های تولید کننده آنزیم کلرامفنیکل استیل ترانسفراز کد شونده توسط پلاسمید (Plasmid-encoded Chloramphenicol Acetyltransferase) مشاهده می‌شود که این آنزیم موجب استیله شدن گروه ۳-هیدروکسی کلرامفنیکل می‌گردد. محصول به وجود آمده توانایی اتصال به زیر واحد 50S را ندارد. در موارد کمتری موتاسیون‌های کروموزومی پروتئین‌های پورینی غشاء خارجی را تغییر داده و سبب می‌شود باسیل‌های گرم منفی نسبت به آنتی‌بیوتیک کمتر نفوذپذیر باشند.

ماکرولیدها (Macrolides)

اریترومایسین (Erythromycin) که از *استرپتومایسین اریتروس* (*Streptomyces erythreus*) مشتق شده است یک نمونه آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی می‌باشد (جدول ۵-۱۴ را ببینید). ساختار پایه این دسته از آنتی‌بیوتیک‌ها یک حلقه لاکتون ماکروسیکلیک متصل به دو قند دزوزآمین (Desosamine) و کلادینوز (Cladinose) می‌باشد. تغییر ساختار ماکرولید منجر به تولید آزیترومایسین، کلاریترومایسین و روکسی ترومایسین (Roxithromycin) شده است. ماکرولیدها از طریق اتصال برگشت‌پذیر به 23S rRNA زیر واحد ریبوزومی 50S که در نتیجه سبب مهار طویل شدن پلی پپتید (Polypeptide Elongation) میگردد، اثر خود را اعمال می‌نمایند. مقاومت به ماکرولیدها اغلب ناشی از متیلاسیون RNA ریبوزومی 23S بوده که از اتصال آنتی‌بیوتیک جلوگیری می‌شود. سایر مکانیسم‌هایی مقاومت شامل غیرفعال شدن ماکرولیدها توسط آنزیم‌ها (مانند استرازها، فسفوریلازها و گلیکوزیدازها) یا موتاسیون در 23S rRNA و پروتئین‌های ریبوزومی می‌باشد. ماکرولیدها آنتی‌بیوتیک‌های باکتریواستاتیک با طیف فعالیت وسیع هستند. آن‌ها برای درمان عفونت‌های ریوی ناشی از گونه‌های *مایکوپلاسما*، *لژیونلا* و *کلامیدیا* و همچنین عفونت‌های ناشی از گونه‌های کمپیلوباکتر و

باکتری‌های گرم مثبت در بیمارانی که نسبت به پنی‌سیلین آلرژی دارند استفاده می‌شوند. بیشتر باکتری‌های گرم منفی به ماکرولیدها مقاومند. آزیترومایسین و کلاریترومایسین همچنین برای درمان عفونت‌های ناشی از مایکوباکتریوم‌ها (مانند *مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس*) استفاده می‌شوند.

کتولیدها (Ketolides)

کتولیدها مشتقات نیمه صناعی اریترومایسین می‌باشند که به منظور افزایش پایداری آن‌ها در برابر اسید، اصلاح شده‌اند. تلی ترومایسین (Telithromycin) هم اکنون تنها کتولید در دسترس برای استفاده در ایالات متحده می‌باشد. همانند ماکرولیدها، کتولیدها نیز به زیر واحد ریبوزومی 50S متصل می‌شوند و سنتز پروتئین را مهار می‌کنند. هم‌اکنون استفاده از آن به درمان پنومونی اکتسابی از جامعه محدود شده است. این آنتی‌بیوتیک علیه *استرپتوکوکوس پنومونیه*، *لژیونلا*، *مایکوپلاسما* و *کلامیدیا* فعال است، اما به دلیل ارتباط آن با سمیت استفاده از این دارو محدود گشته است.

کلیندامایسین (Clindamycin)

کلیندامایسین (در خانواده آنتی‌بیوتیک‌های لینکوزآمید (Lincosamide)) مشتقی از لینکومایسین است و در ابتدا از *استرپتومایسس لینکولنسیس* (*Streptomyces lincolnensis*) به دست آمده است. کلیندامایسین همانند کلرامفنیکل و ماکرولیدها از طریق اتصال به زیر واحد 50S ریبوزوم طویل سازی پروتئین (Protein Elongation) را مهار می‌کند. کلیندامایسین از طریق تداخل در اتصال کمپلکس آمینو اسید–آسیل–tRNA (Amino acid-acyl-tRNA Complex) فعالیت پپتیدیل ترانسفراز (Peptidyl Transferase) را مهار می‌کند. کلیندامایسین بر روی استافیلوکوکوس و باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی مؤثر بوده اما معمولاً علیه باکتری‌های گرم منفی هوازی غیر فعال است. متیلاسیون RNA ریبوزومی 23S منشاء مقاومت باکتریایی به این آنتی‌بیوتیک است. از آنجایی که اریترومایسین و کلیندامایسین هر دو می‌توانند این مقاومت آنزیمی (همچنین با واسطه پلاسمید) را القاء کنند مقاومت متقاطع بین این دو کلاس از آنتی‌بیوتیک‌ها مشاهده می‌شود.

استرپتوگرامین‌ها (Streptogramins)

استرپتوگرامین‌ها دسته‌ای از پپتیدهای حلقوی هستند که توسط گونه‌های *استرپتومایسس* (*Streptomyces*) تولید می‌شوند. این آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت ترکیبی از دو جزء شامل استرپتوگرامین‌های گروه A و گروه B می‌باشند که به صورت سینرژیستی سنتز پروتئین را مهار می‌کنند، تجویز می‌شوند. کوئینوپریستین-دالفوپریستین (Quinupristin-dalfopristin) آنتی بیوتیکی است که در این کلاس هم اکنون در دسترس می‌باشد. دالفوپریستین به زیر واحد ریبوزومی 50S متصل می‌شود و سبب تغییر شکل (Conformational Change) ریبوزوم می‌گردد و بدین ترتیب اتصال کوئینوپریستین را تسهیل می‌کند. دالفوپریستین از طویل سازی زنجیره پپتیدی (Peptide Chain Elongation) ممانعت کرده و کوئینوپریستین باعث رهایی زنجیره‌های پپتیدی ناقص از ریبوزوم می‌شود. این داروی ترکیبی علیه استافیلوکوکوس‌ها، استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس *فیسیوم* (اما نه انتروکوکوس *فکالیس*) مؤثر می‌باشد. استفاده از این داروی ترکیبی عمدتاً محدود به عفونت‌های تهدید کننده ناشی از *انتروکوکوس فیسیوم* مقاوم به ونکومایسین می‌باشد.

مهار سنتز اسید نوکلئیک

کینولون‌ها (Quinolones)

کینولون‌ها (جدول ۶-۱۴) یکی از پر استفاده‌ترین کلاسهای آنتی بیوتیکی هستند. این‌ها عوامل شیمی درمانی سنتتیک هستند که DNA توپوایزومراز تیپ II (گیراز) [DNA Topoisomerase Type II (gyrase)] و توپوایزومراز تیپ IV (Topoisomerase Type IV) باکتریایی که برای همانند سازی، نوترکیبی و ترمیم DNA مورد نیاز هستند را مهار می‌کنند. زیر واحد A از DNA گیراز هدف اصلی کینولون در باکتری‌های گرم منفی می‌باشد در صورتیکه توپوایزومراز تیپ IV هدف اصلی کینولون در باکتری‌های گرم مثبت می‌باشد. نالیدیکسیک اسید (Nalidixic Acid) اولین کینولون مورد استفاده در تجربه بالینی بود. این دارو جهت درمان عفونت‌های مجرای ادراری ناشی از انواع باکتری‌های گرم منفی استفاده می‌شد. ولی ایجاد مقاومت

جدول ۶-۱۴. کینولون‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها	طیف فعالیت
طیف اثر محدود (نالیدیکسیک اسید)	علیه باسیل‌های گرم منفی انتخابی فعال است، فعالیت مفیدی علیه باکتری‌های گرم مثبت ندارد.
طیف گسترده (Broad Spectrum) (سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین)	آنتی بیوتیک‌هایی با طیف گسترده هستند که دارای فعالیت علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی می‌باشند.
طیف وسیع (Extended Spectrum)، موکسی فلوکساسین (Moxifloxacin)	آنتی بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی هستند که در مقایسه با کینولون‌های اولیه فعالیت بیشتری علیه باکتری‌های گرم مثبت (به ویژه استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌ها) دارند. فعالیت آن علیه باسیل‌های گرم منفی همانند سیپروفلوکساسین و کینولون‌های مربوطه است.

سریع نسبت به این دارو باعث عدم استفاده از این دارو گردید. این دارو هم اکنون توسط کینولون‌های جدیدتر و فعالتر مانند سیپروفلوکساسین (Ciprofloxacin)، لووفلوکساسین (Levofloxacin)، و موکسی فلوکساسین (Moxifloxacin) جایگزین شده است. با تغییر هسته دو حلقه‌ای کینولون، کینولون‌های جدیدتر ساخته می‌شوند (تحت عنوان فلوروکینولون‌ها نامیده می‌شوند). این آنتی‌بیوتیک‌ها فعالیت بسیار عالی علیه باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت دارند اگرچه مقاومت در پسودوموناس، استافیلوکوکوس‌های مقاوم به اگزاسیلین و انتروکوکوس‌ها به سرعت ایجاد می‌شود. به طور ویژه کینولون‌های وسیع‌الطیف جدیدتر فعالیت قابل توجهی علیه باکتری‌های گرم مثبت دارند.

مقاومت به کینولون‌ها توسط موتاسیون‌های کروموزومی در ژن‌های ساختاری DNA گیراز و توپوایزومراز تیپ IV ایجاد می‌شود. سایر مکانیسم‌ها شامل بیان بیش از اندازه پمپ‌های خروجی (Efflux Pumps) که به طور فعال دارو را حذف (خارج) می‌نمایند و موتاسیون در ژن‌های تنظیمی نفوذپذیری غشاء که جذب دارو را کاهش می‌دهند. هر یک از این مکانیسم‌ها عمدتاً منشاء کروموزومی دارند.

ریفامپین (Rifampin) و ریفابوتین (Rifabutin)

ریفامپین یک مشتق نیمه صناعی از ریفامایسین B است که توسط *استرپتومایسس مدیترانه‌ای* (*Streptomyces mediterranei*) تولید می‌شود و به RNA پلی مراز وابسته به DNA (DNA-dependent RNA Polymerase) متصل می‌شود و شروع سنتز RNA را مهار می‌کند. ریفامپین برای *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس باکتریوسید* می‌باشد و علیه کوکسی‌های گرم مثبت هوازی شامل استافیلوکوکوس‌ها و استرپتوکوکوس‌ها بسیار فعال است.

از آنجایی که مقاومت می‌تواند به سرعت ایجاد شود ریفامپین معمولا همراه با یک یا چند آنتی‌بیوتیک مؤثر دیگر تجویز می‌شود. در باکتری‌های گرم مثبت مقاومت به ریفامپین در اثر موتاسیون در ژن کروموزومی کد کننده زیر واحد بتا از RNA پلی مراز (beta subunit of RNA Polymerase) ایجاد می‌شود. باکتری‌های گرم منفی به دلیل کاهش جذب آنتی‌بیوتیک هیدروفوب (Hydrophobic) بطور ذاتی به ریفامپین مقاوم هستند. ریفابوتین که مشتقی از ریفامایسین است طیف اثر و نحوه فعالیتی آن همانند ریفامایسین است. ریفابوتین به طور ویژه‌ای علیه *مایکوباکتریوم آویوم* فعال است.

مترونیدازول (Metronidazole)

مترونیدازول در ابتدا به عنوان یک عامل خوراکی برای درمان واژینیت ناشی از *تریکوموناس* معرفی شد. با این وجود مشاهده شد این دارو برای درمان آمیبیازیس، ژیاردیازیس و عفونت‌های باکتریایی بیهوازی شدید (شامل عفونت‌های ناشی از *باکتروئید فراژیلیس*) نیز مؤثر می‌باشد. مترونیدازول فعالیت قابل توجهی بر روی باکتری‌های هوازی یا بی‌هوازی اختیاری ندارد. خاصیت ضد میکروبی مترونیدازول ناشی از احیاء شدن گروه نیترو (nitro Group) آن توسط نیتروردوکتاز باکتریایی (Bacterial Nitroreductase) است که سبب تولید ترکیبات

سمی می‌شود که DNA سلول میزبان می‌شکنند. مقاومت در نتیجـه کاهش جـذب آنتی‌بیوتیک یا حـذف ترکیبات سایتوتوکسیک قبل از واکنش آن‌ها با DNA میزبان ایجاد می‌شود.

آنتی متابولیت‌ها (Antimetabolites)

سـولفونامیدها (Sulfonamides) آنتـی متابولیت‌هایی هستند که با پارا ـ آمینوبنزوئیک اسید (p-aminobenzoic Acid) رقابت می‌کنند و بدین ترتیب از سـنتز اسید فولیک (Folic Acid) مورد نیاز برای برخی میکروارگانیسـم‌های مشـخص جلوگیری می‌کند. از آنجایی که ارگانیسـم‌های پستانداران اسـید فولیک را سنتز نمی‌کنند (به عنوان یک ویتامین نیاز دارند) در نتیجه سـولفونامیدها با متابولیسـم سلول‌های پستانداران تداخل ایجاد نمی‌کنند. تری متوپریم (Trimethoprim) آنتـی متابولیـت دیگری اسـت که از طریق مهـار دی هیدروفولات ردوکتـاز (Dihydrofolate Reductase) و ممانعـت از تبدیـل دی هیدروفـولات بـه تتراهیدروفولات در متابولیسـم اسـید فولیک تداخل می‌نماید. ایـن عمل ممانعت کنندگی تشـکیل تیمیدین، برخـی از پورین‌ها، متیونین و گلیسـین را مهار می‌نماید. تری متوپریم معمولا با سولفامتوکسـازول ترکیب می‌شود تا یک ترکیب سینرژیسـتی که در دو مرحله از سنتز اسید فولیک فعال اسـت، ایجاد شـود. داپسـون (Dapsone) و پارا- آمینوسالیسیلیک اسید (p-aminosalicylic Acid) نیز آنتی فولات‌هایی هسـتند که مشخص شـده برای درمان عفونت‌های مایکوباکتریومی مفید می‌باشند.

سـولفونامیدها علیه طیف وسیعی از ارگانیسم‌های گرم مثبـت و گرم منفـی از قبیل نوکاردیـا، کلامیدیا و برخی پروتوزوآها مؤثر می‌باشـند. سولفانامیدهای دارای اثر کوتاه مانند سولفی زوکسـازول (Sulfisoxazole) داروی انتخابی برای درمان عفونت‌های مجرای ادراری ناشی از باکتری‌های حسـاس از قبیل اشریشـیاکلی می‌باشـد. تری متوپریم- سولفامتوکسـازول (Trimethoprim-Sulfamethoxazole) روی انواع زیادی از میکروارگانیسـم‌های گرم مثبت و گرم منفی مؤثر بوده و داروی انتخابـی (Choice) برای درمان عفونت‌های حاد و مزمن مجرای ادراری است. این ترکیب برای درمان عفونت‌های ناشی از *پنوموسیستیس جیرووسی*، عفونت‌هـای باکتریایی مجرای تنفسـی تحتانی، عفونت گوش میانی و سوزاک غیرپیچیده مؤثر می‌باشد.

مقاومت بـه ایـن آنتی‌بیوتیک‌هـا می‌تواند ناشـی از مکانیسـم‌های مختلـف باشـد. باکتری‌هایـی از قبیل پسودوموناس در نتیجه سدهای نفوذپذیری مقاوم می‌باشند. کاهش میـل ترکیبی دی هیدروفـولات ردوکتاز می‌تواند منشاء مقاومت به تری متوپریم باشد. به علاوه باکتری‌هایی که از تیمیدین خارجـی (Exogenous Thymidine) (مانند انتروکوکوس‌ها) اسـتفاده می‌کنند نیـز به طور ذاتی مقاوم هستند.

سایر آنتی‌بیوتیک‌ها

کلوفازیمیـن (Clofazimine) آنتی‌بیوتیکـی لیپوفیل (Lipophilic) اسـت کـه بـه داکسـی ریبونوکلئیـک اسـید (DNA) *مایکوباکتریوم‌هـا* متصل می‌شـود. علیه *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* بسـیار فعال اسـت، و داروی خـط اول (First-line) جهـت درمان عفونت‌های ناشـی از مایکوباکتریـوم لپره اسـت و به عنـوان آنتی بیوتیک ثانویه برای درمان عفونت‌های ناشـی از سـایر گونه‌های مایکوباکتریوم توصیه می‌شود.

پیرازینآمیـد (Pyrazinamide (PZA)) در pH پاییـن مانند شرایط موجود در فاگولیزوزوم‌ها (Phagolysosomes) علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مؤثر می‌باشد. شکل فعال این آنتی‌بیوتیک اسـید پیرازینوئیک (Pyrazinoic Acid) می‌باشـد و زمانی که PZA در کبد هیدرولیز می‌شود، تولید می‌گردد. مکانیسمی که به وسیله آن PZA اثر خود را اعمال می‌کند هنوز ناشناخته است.

سوال‌ها

۱. مکانیسم عمل آنتی‌بیوتیک‌های زیر را شرح دهید؟ پنی‌سیلین، ونکومایسین، ایزونیازید، جنتامایسین، تتراسایکلین، اریترومایسین، پلی میکسین، سیپروفلوکساسین و سولفامتوکسازول.

۲. سه روشی که باکتری‌های از آن‌ها استفاده می‌کنند تا در برابر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مقاوم شوند را نام ببرید. مکانیسم مقاومت به اگزاسیلین در استافیلوکوکوس؟ ایمی پنم در پسودوموناس و پنی‌سیلین در استرپتوکوکوس پنومونیه کدام است؟

۳. به وسیله کدام سه مکانیسم ارگانیسم‌ها مقاومت به آمینوگلیکوزیدها را کسب کرده‌اند؟

۴. کدام مکانیسم مسئول مقاومت به کوئینولون‌ها است؟

۵. تفاوت شیوه عملکردی تری متوپریم و سولفونامیدها در چیست؟

پاسخ‌ها

۱. پنی‌سیلین‌ها از طریق اتصال به پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین (PBPs) از سنتز دیواره سلولی جلوگیری می‌کنند. آنزیم‌های تنظیمی (مانند ترانس پپتیداز، کربوکسی پپتیداز و ترانس گلیکوزیلاز) مسئول ساخت لایه‌های پپتیدوگلیکان دیواره سلولی است. ونکومایسین در باکتری‌های گرم مثبت سنتز دیواره سلولی را مختل می‌کند و این کار را با واکنش با D-alanin-D-alanin زنجیره جانبی که در تشکیل پل بین زنجیره‌های پپتیدوگلیکان نقش دارد، انجام می‌دهد. ایزونیازید سنتزمیکولیک اسید را که یکی از ترکیبات مهم دیواره سلولی مایکوباکتریوم‌هاست مختل می‌کند. جنتامایسین، اریترومایسین و تتراسایکلین از سنتز پروتئین‌ها در باکتری جلوگیری می‌کنند. جنتامایسین به طور غیرقابل برگشت به پروتئین ریبوزومی 30S متصل می‌شود که باعث اشتباه خوانده شدن mRNA و آزادسازی زودهنگام ریبوزوم از mRNA می‌شود. تتراسایکلین به طور غیرقابل برگشت به 30S ریبوزوم متصل می‌شود و از اتصال آمینواسیل_ ترانسفراز RNA به کمپلکس 30S ریبوزوم_ mRNA جلوگیری می‌کند. اریترومایسین به طور قابل برگشت به 23S rRNA در ریبوزوم 50S متصل شده و از بزرگتر شدن پلی‌پپتید جلوگیری می‌کند. پلی‌میکسین همانند دترژنت‌ها از طریق واکنش با لیپوپلی ساکاریدها و فسفولیپیدها در غشای خارجی وارد غشای باکتری می‌شود و باعث افزایش نفوذپذیری سلولی می‌شود. سیپروفلوکساسین که نوعی فلوروکینولون است از فعالیت DNA توپوایزومراز II (گیراز)، که برای تکثیر، نوترکیبی و ترمیم DNA ضروری است، جلوگیری می‌کند. سولفامتوکسازول یک آنتی متابولیت است که از سنتز فولیک اسید جلوگیری می‌کند.

۲. باکتری‌ها می‌توانند به بتالاکتاماز مقاوم شوند توسط (۱) تخریب آنتی‌بیوتیک توسط بتالاکتامازها (۲) تغییر هدف (مانند PBP) به طوریکه یک PBP جدید بدست آورد، یا PBP از پیش موجود دچار تغییر شود و یا تولید یک PBP فعال از نظر آنزیمی که آنتی‌بیوتیک قادر به شناسایی آن نیست. (۳) جلوگیری از دسترسی به هدف توسط ایجاد یک سد نفوذناپذیر (مانند تغییر در پورین‌های دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی). *استافیلوکوکوس اورئوس* به اگزاسیلین و بتالاکتام‌های وابسته، از طریق بدست آوردن یک PBP جدید و فعال از نظر آنزیمی مقاوم می‌شود. *استرپتوکوکوس پنومونیه* از طریق اکتساب یک PBP تغییر یافته (از نظر نوترکیبی) مقاوم می‌شود. *پسودوموناس (آئروژینوزا)* از طریق یکی از دو مکانیسم زیر به ایمی‌پنم مقاوم می‌شوند: (۱) اکتساب یک بتالاکتامازی که کارباپنم را تخریب کند یا (۲) تغییر در غشای خارجی دیواره سلولی

پاسخ‌ها (ادامه)

(مانند موتاسیون پورین‌ها) که از ورود آنتی‌بیوتیک به درون سلول جلوگیری می‌کند.

۳. ارگانیسم‌ها می‌توانند به آمینوگلیکوزیدها مقاوم شوند از طریق: (۱) تغییر آنزیمی آنتی‌بیوتیک (شایع‌ترین روش) (۲) کاهش جذب آنتی‌بیوتیک به درون باکتری (۳) افزایش خروج آنتی‌بیوتیک از سلول (۴) جهش در محل اتصال ریبوزوم.

۴. باکتری‌ها به کینولون‌ها از طریق جهش کروموزومی در ژن‌های هدف (DNA گیراز و توپوایزومراز IV)، مقاوم می‌شوند. روش‌های دیگری که کمتر شایع هستند شامل کاهش جذب دارو توسط جهش در ژن‌های تنظیم کننده نفوذپذیری و نیز توسط بیان زیاد پمپ خارج کننده که به طور فعالی دارو را بیرون می‌کند.

۵. تری‌متوپریم از طریق مهار فعالیت دی‌هیدروفولات ردوکتاز (مهار تبدیل دی‌هیدروفولات به تتراهیدروفولات) در متابولیسم فولیک اسید تداخل ایجاد می‌کند. سولفونامیدها دی‌هیدروفولیک اسید سنتاز را مهار می‌کنند و باعث مهار سنتز فولیک اسید در یک مرحله متفاوت دیگر می‌شوند.

فصل ۱۵

استافیلوکوکوس و کوکسی‌های گرم مثبت وابسته

یک پرسنل ۲۶ ساله نیروی دریایی با زخم‌های بزرگ پر از چرک بر روی هر دو پا که به وسیله اریتما احاطه شده بودند به مرکز پزشکی مراجعه نموده است. به عفونت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس مشکوک است.

۱. چه خصوصیات ساختمانی منحصر به این گونه استافیلوکوکوس می‌باشد؟
۲. چگونه سایتوتوکسین‌های تولید شده توسط این ارگانیسم ایجاد تظاهرات بالینی مشاهده شونده در این بیمار می‌نمایند؟
۳. سه توکسین مجزا دیگر در این سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس شرح داده شده‌اند. چه بیماری‌هایی مرتبط با این توکسین‌ها می‌باشند؟
۴. مقاومت به کدام یک از کلاس بزرگ آنتی‌بیوتیک‌ها در حال حاضر در عفونت‌های اکتسابی از جامعه ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس شایع است؟

پاسخ‌ها

۱. کوآگولاز، پروتئین A، تایکوئیک اسید اختصاصی گونه. دو مورد اول به طور معمول برای شناسایی *استافیلوکوکوس اورئوس* استفاده می‌شوند.
۲. استافیلوکوکوس اورئوس می‌تواند تعدادی از سایتوتوکسین‌ها شامل توکسین آلفا، توکسین بتا (اسفنگومیلیناز C نیز نامیده می‌شود)، توکسین دلتا، توکسین گاما و لوکوسیدین P-V، را تولید نماید. این سایتوتوکسین‌ها می‌توانند بسیاری از سلول‌های میزبان شامل لوکوسیت‌ها، اریتروسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، ماکروفاژها و پلاکت‌ها را تخریب نمایند.
۳. توکسین‌های اکسفولیاتیو- سندروم فلسی شدن پوست استافیلوکوکسی، انتروتوکسین-مسمومیت غذایی، توکسین یک سندروم شوک توکسیک-سندروم شوک توکسیک.
۴. پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز شامل متی‌سیلین، اگزاسیلین، نافسیلین و دی‌کلوگزاسیلین. استافیلوکوکوس‌های مقاوم به پنی‌سیلین‌ها به تمام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مقاوم می‌باشند.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

استافیلوکوکوس اورئوس

کلمات کلیدی

کوآگولاز، سایتوتوکسین‌ها، توکسین‌های اکسفولیاتیو، انتروتوکسین‌ها، سندروم شوک توکسیک، MRSA.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکسی‌های گرم مثبت کاتالاز مثبت که به صورت دسته‌جات کنار هم آرایش یافته‌اند.
- گونه‌ها به وسیله داشتن کوآگولاز، و پروتئین A و شناسایی می‌شوند.
- فاکتورهای بیماریزایی شامل ترکیبات ساختاری که اتصال به بافت‌های میزبان را تسهیل می‌کنند و مهار فاگوسیتوز، و انواعی از توکسین‌ها و آنزیم‌های هیدرولیزکننده می‌باشند (به جدول ۳-۱۵ مراجعه کنید).
- عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان و جامعه ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) یک مشکل مهم در سراسر جهان هستند.

اپیدمیولوژی

- فلور نرمال موجود بر روی پوست و سطوح مخاطی هستند.
- ارگانیسم‌ها می‌توانند بر روی سطوح خشک برای مدت‌های طولانی زنده بمانند (به دلیل داشتن لایه

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

پپتیدوگلیکان ضخیم و عدم وجود غشاء خارجی می‌باشد).

- گسترش فرد به فرد از طریق تماس مستقیم یا تماس با وسایل آلوده (مانند تخت خواب‌ها، لباس‌ها) اتفاق می‌افتد.
- فاکتورهای خطر شامل وجود جسم خارجی (مثلاً تراشه، جراحی، پروتز، کتتر)، سابقه عمل جراحی، و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی که فلور میکروبی نرمال را مهار می‌کنند، می‌باشند.
- بیماران در خطر جهت ابتلا به بیماری‌های خاص شامل نوزادان (سندروم فلسی شدن پوست)، کودکان کم‌سن دارای بهداشت شخصی ضعیف (زردزخم و سایر عفونت‌های پوستی)، زنان در دوره ماهانه (سندروم شوک توکسیک)، بیماران دارای کتترهای درون عروقی (باکتریمی و اندوکاردیت) یا شانت‌ها (مننژیت) و بیماران دارای عفونت تنفسی تضعیف‌کننده یا عفونت تنفسی ویروسی قبلی (پنومونی) می‌باشند.
- هم‌اکنون MRSA شایع‌ترین عامل عفونت‌های بافت نرم و پوست اکتسابی از جامعه می‌باشد.

بیماری‌ها

- بیماری‌ها شامل بیماری‌های مرتبط با توکسین (مسمومیت غذایی، سندروم شوک توکسیک، سندروم فلسی شدن پوست، بیماری‌های چرک‌زا (زردزخم، فولیکولیت، فورنکل‌ها، کربونکل‌ها، عفونت‌های زخم) و سایر بیماری‌های سیستمیک می‌باشند.

تشخیص

- روش میکروسکوپی برای عفونت‌های چرک‌زا مفید هستند اما برای عفونت‌های خون یا عفونت‌های وابسته به توکسین مفید نمی‌باشند.
- استافیلوکوکوس‌ها وقتی که روی محیط‌های غیر انتخابی کشت داده می‌شوند به سرعت رشد می‌کنند.
- محیط‌های انتخابی (مانند مانیتول سالت آگار) می‌توانند برای جداسازی استافیلوکوکوس اورئوس در نمونه‌های آلوده استفاده شوند.
- تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک برای غربالگری بیماران برای ناقلین استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی‌سیلین (MRSA) مفید هستند.
- استافیلوکوکوس اورئوس به وسیله تست‌های بیوشیمیایی (مانند کوآگولاز)، پروب‌های ملکولی یا اسپکترومتری حجمی شناسایی می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌های موضعی به وسیله جراحی و تخلیه کردن مدیریت می‌شوند، برای عفونت‌های سیستمیک درمان آنتی‌بیوتیکی در نظر گرفته می‌شود.
- درمان تجربی باید شامل آنتی‌بیوتیک‌های فعال علیه سویه‌های MRSA باشد.
- درمان خوراکی می‌تواند شامل تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، داکسی‌سایکلین یا مینوسایکلین، کلیندامایسین یا لاینزولید باشد. ونکومایسین داروی انتخابی جهت درمان درون عروقی است، از داپتومایسین، تیگسیکلین یا لاینزولید به عنوان درمان‌های جایگزین قابل قبول استفاده می‌شود.
- درمان برای بیماران مبتلا به مسمومیت غذایی به صورت علامتی است (اگرچه منبع عفونت باید شناسایی شود بنابراین روش‌های پیشگیری‌کننده مناسب می‌توانند وضع شوند).
- تمیز کردن صحیح زخم‌ها و استفاده از ماده ضدعفونی در جلوگیری از عفونت‌ها کمک می‌کند.
- از طریق شستن دست‌ها و پوشاندن پوست در تماس به پرسنل پزشکی کمک می‌کند که از عفونت یا گسترش آن به سایر بیماران جلوگیری شود.

استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی

کلمات کلیدی

- فرصت‌طلب، اسلایم‌لایر، تحت حاد.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکسی‌های گرم مثبت، کاتالاز مثبت، کوآگولاز منفی که به صورت دستجات در کنار هم آرایش یافته‌اند.
- نسبتا غیر بیماریزا است، اگرچه تولید اسلایم‌لایر می‌تواند اجازه اتصال به اجسام خارجی (مانند کتترها، گرافت‌ها، دریچه‌ها و مفصل‌های مصنوعی، شانت‌ها) را بدهد و باکتری را از فاگوسیتوز و آنتی‌بیوتیک‌ها محافظت کند.

اپیدمیولوژی

- فلور نرمال روی سطح پوست و غشاءهای مخاطی انسان می‌باشند.
- ارگانیسم‌ها می‌توانند برای دوره‌های طولانی روی سطوح خشک زنده بمانند.
- گسترش فرد به فرد از طریق تماس مستقیم یا تماس با وسایل آلوده رخ می‌دهد، اگرچه اغلب عفونت‌ها توسط ارگانیسم‌های خود بیمار ایجاد می‌شوند.
- بیماران وقتی که جسم خارجی دارند در خطر هستند.
- ارگانیسم‌ها در همه جا حضور دارند بنابراین محدودیت‌های جغرافیایی یا فصلی ندارند.

بیماری‌ها

- عفونت‌ها شامل اندوکاردیت تحت حاد، عفونت‌های مرتبط با جسم‌های خارجی و عفونت‌های مجرای ادراری می‌باشند.

تشخیص

- همانند عفونت‌های ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی اگزاسیلین (یا سایر پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز) یا ونکومایسین برای سویه‌های مقاوم به اگزاسیلین می‌باشند.
- خارج کردن جسم خارجی اغلب جهت درمان موفقیت‌آمیز لازم است.
- درمان سریع اندوکاردیت یا عفونت‌های شانت برای جلوگیری از آسیب بافتی بیشتر یا تشکیل کمپلکس ایمنی ضروری است.

کوکسی‌های گرم مثبت یک مجموعه هتروجنوس از باکتری‌ها می‌باشند. ویژگی‌های متداول آن‌ها شکل کروی، واکنش رنگ گرم و عدم حضور اندوسپورها می‌باشد. وجود یا عدم وجود کاتالاز (Catalase) برای تقسیم بندی جنس‌های گوناگون استفاده می‌شود. کاتالازها آنزیم‌هایی هستند که پراکسید هیدروژن را به آب و گاز اکسیژن تبدیل می‌نمایند. مهمترین جنس کاتالاز مثبت هوازی *استافیلوکوکوس* است (در این فصل بحث شده است) و مهمترین جنس‌های کاتالاز منفی هوازی یعنی *استرپتوکوکوس* و *انتروکوکوس* در فصل بعدی بحث می‌شوند.

استافیلوکوکوس‌ها کوکسی‌های گرم مثبت هستند که در یک الگویی شبیه دسته ای از انگورها رشد می‌کنند (جدول ۱-۱۵، شکل ۱-۱۵)، اگرچه، ارگانیسم‌ها در نمونه‌های بالینی نیز ممکن است به صورت سلول‌های منفرد، جفت جفت یا زنجیره‌های کوتاه دیده شوند. بیشتر استافیلوکوکوس‌ها دارای قطر ۰/۵ تا ۱/۵ میکرومتر، غیر متحرک (Nonmotile)، و توانایی رشد در شرایط مختلف یعنی هم به صورت هوازی و هم به صورت بی‌هوازی، در محیط‌های حاوی غلظت بالای نمک (مثلا ۱۰درصد کلرید سدیم) و همچنین محدوده دمایی ۱۸ تا ۴۰ درجه سانتی‌گراد را دارند. در حال حاضر این جنس بیش از ۸۰ گونه و زیرگونه می‌باشد که بسیاری از آن‌ها روی پوست و غشاهای مخاطی انسان‌ها حضور دارند. برخی گونه‌ها دارای جایگاه‌های بسیار اختصاصی هستند که به طور شایع در آنجا یافت می‌شوند. برای مثال، استافیلوکوکوس اورئوس قسمت قدامی مجراهای بینی را کلونیزه می کند، *استافیلوکوکوس کپیتیس (Staphylococcus capitis)* جایی که غدد سباسه حضور دارند (مثلا پیشانی) یافت می‌شود و *استافیلوکوکوس همولیتیکوس (Staphylococcus haemolyticus)* و *استافیلوکوکوس هومینیس (Staphylococcus hominis)* در نواحی که غدد اپوکرین حضور دارند (مثلا زیر بغل)، پیدا می‌شوند. استافیلوکوکوس‌ها پاتوژن‌های مهمی در انسان‌ها هستند که موجب طیف وسیعی از بیماری‌های سیستمیک تهدید کننده زندگی شامل عفونت‌های پوست، بافت‌های نرم، استخوان‌ها و مجرای ادراری و نیز عفونت‌های فرصت طلب می‌شوند (جدول ۲-۱۵). شایع‌ترین گونه‌های مرتبط با بیماری‌های انسانی استافیلوکوکوس اورئوس (بیماریزاترین و شناخته شده‌ترین عضو این جنس)، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، استافیلوکوکوس همولیتیکوس، استافیلوکوکوس لوگدوننسیس و استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس هستند. استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA) به دلیل ایجاد عفونت‌های شدید در بیماران بستری در بیمارستان و بیرون از بیمارستان در کودکان و بزرگسالان از قبل سالم، بد نام می‌باشد. کلونی‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* در نتیجه پیگمان‌های کاروتنوئید (Carotenoid Pigments) که در طی رشدشان تشکیل می‌شود، طلایی یا زردرنگ هستند و از اینرو این نام گونه می‌باشد. همچنین شایع‌ترین گونه در انسان‌هاست که آنزیم کوآگولاز (Coagulase) تولید می‌کند، بنابراین، این خصوصیت یک تست تشخیصی مفید می‌باشد. هنگامی که

جدول ۱-۱۵. استافیلوکوکوس‌های مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
استافیلوکوکوس (*Staphylococcus*)	*staphyle* به معنی خوشه ای از انگورها، *coccus* به معنی دانه یا توت (کوکسی‌های شبیه انگور).
استافیلوکوکوس اورئوس (*S. aureus*)	*aureus* به معنی طلائی (طلائی یا زرد).
استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس (*S. epidermidis*)	*epidermidis* به معنی پوست بیرونی (از اپیدرم یا پوست بیرونی).
استافیلوکوکوس لوگدوننسیس (*S. lugdunesis*)	*lugdunum* برگرفته از نام لاتین لیون فرانسه، جایی که ارگانیسم اولین بار ایزوله شده، می‌باشد.
استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس (*S. saprophyticus*)	*sapros* به معنی فاسد، *phyton* به معنی گیاه (ساپروفیتیک یا رشد کننده بر روی بافت‌های مرده).

یک کلونی *استافیلوکوکوس اورئوس* در پلاسما حل می‌شود کوآگولاز به یک فاکتور سرمی (Serum Factor) متصل می‌شود و این کمپلکس فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می‌کند که منجر به تشکیل لخته می‌گردد. دیگر گونه‌های استافیلوکوکوسی که کوآگولاز تولید نمی‌کنند مجموعا به عنوان استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی نامیده می‌شوند. این یک وجه تمایز مفید است زیرا استافیلوکوکوس‌های



شکل ۱-۱۵. رنگ آمیزی گرم از استافیلوکوکوس در کشت خون.

جدول ۲-۱۵. گونه‌های استافیلوکوکوسی شایع و بیماری‌های آن‌ها

ارگانیسم	بیماری‌ها
استافیلوکوکوس اورئوس	وابسته به توکسین (مسمومیت غذایی، سندروم فلسی شدن پوست، سندروم شوک توکسیک)، جلدی (کربونکل، فولیکولیت، فورنکل، زردزخم، عفونت‌های زخم)، سایر (باکتریمی، اندوکاردیت، پنومونی، امپیما، اوستئومیلیت، آرتریت سپتیک).
استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس	باکتریمی، اندوکاردیت، زخم‌های جراحی، عفونت‌های فرصت طلب ناشی از کتترها، شانت‌ها، وسایل مصنوعی
استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس	عفونت‌های مجرای ادراری
استافیلوکوکوس لوگدوننسیس	اندوکاردیت

کوآگولاز منفی کمتر بیماریزا بوده و عمدتا سبب ایجاد عفونت‌های فرصت‌طلب می‌شوند.

فیزیولوژی و ساختار

کپسول و اسلایم لایر

خارجی‌ترین لایه دیواره سلولی بسیاری از استافیلوکوکوس‌ها با یک کپسول پلی ساکاریدی **(Polysaccharide Capsule)** پوشیده شده است. یازده سروتیپ کپسولی در استافیلوکوکوس اورئوس شناسایی شده است. سروتیپ‌های ۱و۲ دارای کپسول‌های بسیار ضخیم هستند و کلونی‌های با ظاهر موکوئیدی (Mucoid-appearing) ایجاد می‌کنند اما به ندرت با بیماری انسانی مرتبط هستند. برعکس، سروتیپ‌های ۵ و ۸ با حدود ۷۵ درصد عفونت‌ها در انسان‌ها مرتبط می‌باشند. کپسول بوسیله مهار فاگوسیتوز ارگانیسم‌ها بوسیله لوکوسیت‌های چند هسته‌ای (PMNs) از باکتری‌ها حفاظت می‌کند. یک لایه با اتصال شل، قابل حل در آب (اسلایم لایر (Slime Layer) یا بیوفیلم) متشکل از مونوساکاریدها، پروتئین‌ها و پپتیدهای کوچک در مقادیر مختلف توسط اکثر استافیلوکوکوس‌ها تولید می‌شود. این ماده خارج سلولی باکتری‌ها را به بافت‌ها

و اجسام خارجی مانند کتترها، گرافت‌ها، دریچه‌های مصنوعی و مفصل‌ها و شانت‌ها متصل می‌کند و خصوصا برای زنده ماندن استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی نسبتا غیر بیماریزا، حائز اهمیت است.

پپتیدوگلیکان و آنزیم‌های وابسته

شناخت ساختار دیواره سلولی باکتریایی گرم مثبت مهم است زیرا این ساختار هدف بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های مهم است. نیمی از وزن سلولی را پپتیدوگلیکان تشکیل می‌دهد. پپتیدوگلیکان از لایه‌هایی از زنجیره‌های گلیکان که با ۱۰ تا ۱۲ زیر واحد متناوب از ان استیل گلوکز آمین و ان استیل مورامیک اسید ساخته شده، تشکیل شده است. زنجیرهای جانبی اولیگوپپتیدی به زیرواحدهای ان استیل مورامیک متصل شده‌اند و سپس با پل‌های پپتیدی بصورت متقاطع اتصال پیدا کرده‌اند. برخلاف باکتری‌های گرم منفی، لایه پپتیدوگلیکان در ارگانیسم‌های گرم مثبت متشکل از تعداد زیادی لایه‌های با اتصال متقاطع است که سبب سخت‌تر شدن دیواره سلولی می‌گردند. آنزیم‌های کاتالیز کننده ساختار لایه پپتیدوگلیکان، پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین[1] نامیده می‌شوند زیرا اینها هدف پنی‌سیلین‌ها و دیگر آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام قرار می‌گیرند. مقاومت باکتریایی نسبت به متی سیلین و پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌های وابسته از طریق اکتساب یک ژن (*mecA* و *mecC*) واسطه گری می‌شود که کد کننده پروتئین متصل شونده به پنی‌سیلین جدیدی بنام PBP2a است، این پروتئین تمایل کمی به متی‌سیلین و پنی‌سیلین‌های مرتبط و سفالوسپورین‌ها دارد. (برای جزئیات بیشتر به بخش درمان، پیشگیری و کنترل رجوع کنید). ژن mecA بر روی کاست کروموزومی *mec* استافیلوکوکوسی[2] قرار گرفته است و توالی‌های چندین ژن از این کاست توصیف شده‌اند. این اطلاعات بجا و حائز اهمیت است زیرا سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA)[3] قبلا محدود به عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان بودند و در حال حاضر در سطح جامعه حضور دارند و مسئول اکثر عفونت‌های استافیلوکوکوسی می‌باشند.

اگرچه سویه‌های بیمارستانی و اجتماع در آغاز مجزا بودند اما انتقال در درون و خارج از بیمارستان هم‌اکنون شایع است و بنابراین سویه MRSA یافت نمی‌شود که منحصراً در هر یک از مکان‌ها باشد.

پپتیدوگلیکان دارای فعالیتی شبیه اندوتوکسین، تحریک‌کننده تولید تب‌زاهای داخلی، فعال‌سازی کمپلمان، تحریک کننده تولید اینترلوکین 1 (IL-1) از مونوسیت‌ها و اجتماع PMNS (یک پروسه مسئول برای تشکیل آبسه) می‌باشد.

اسیدهای تایکوئیک و اسیدهای لیپوتایکوئیک

اسیدهای تایکوئیک (Teichoic Acids) از دیگر ترکیبات عمده دیواره سلولی هستند. اسیدهای تایکوئیک، پلیمرهای حاوی فسفات اختصاصی گونه (Species-specific) می‌باشند که با انتهاهای ان- استیل مورامیک اسید از لایه پپتیدوگلیکان یا لیپیدهای درون غشاء سیتوپلاسمی (اسیدهای لیپوتایکوئیک)[4] پیوندهای کووالانسی برقرار می‌کنند. اگرچه اسیدهای تایکوئیک ایمونوژن‌های ضعیفی هستند، هنگامی که به پپتیدوگلیکان متصل می‌شوند، پاسخ آنتی‌بادی اختصاصی را برمی‌انگیزند. اگرچه تولید آنتی‌بادی‌ها در آغاز به عنوان مارکری برای عفونت استافیلوکوکوس اورئوس استفاده می‌شد اما در سال‌های اخیر این تست غیرحساس از رده خارج شده است.

پروتئین‌های چسبنده سطحی

مجموعه بزرگی از پروتئین‌های سطحی در استافیلوکوکوس اورئوس شناسایی شده‌اند که فاکتورهای بیماریزایی مهمی می‌باشند زیرا آنها به پروتئین‌های ماتریکس میزبان متصل به بافت‌های میزبان (مثلاً فیبرونکتین، فیبرینوژن، الاستین، کلاژن) متصل می‌شوند. اغلب این پروتئین‌های چسبنده سطحی به صورت کووالانسی به پپتیدوگلیکان دیواره سلولی در استافیلوکوکوس متصل شده‌اند و تحت عنوان پروتئین‌های MSCRAMM (اجزاء سطح میکروبی شناسایی کننده ملکول‌های ماتریکس چسبنده [Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules]) نامیده می‌شوند. استفاده از

1- Penicillin-binding Proteins
2- Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*)
3- Methicillin-resistant S. *aureus* (MRSA)

4- Lipoteichoic Acids

عبارت اختصاری برای این پروتئین‌های انفرادی گیج‌کننده است، برای مثال پروتئین A استافیلوکوکوسی (spa) به گیرنده Fc ایمونوگلوبولین (Ig)G1، IgG2 و IgG4 متصل می‌گردد، پروتئین A متصل‌شونده به فیبرونکتین، همانطور که از نامش برمی‌آید، به فیبرونکتین متصل می‌گردد و پروتئین A سطحی استافیلوکوکوس اورئوس دارای یک عملکرد نامشخص می‌باشد. شناخته‌شده‌ترین پروتئین‌های MSCRAMM شامل پروتئین A استافیلوکوکوسی، پروتئین‌های A و B متصل‌شونده به فیبرونکتین و پروتئین‌های A و B فاکتور مجتمع‌کننده می‌باشند. پروتئین‌های فاکتور مجتمع‌کننده (کوآگولاز نیز نامیده می‌شوند) به فیبرینوژن متصل می‌گردند و آن را به فیبرین نامحلول تبدیل می‌نمایند و باعث می‌شوند استافیلوکوکوس‌ها انباشته یا مجتمع شوند. همه اینها می‌توانند سبب ایجاد اشتباه گردند بنابراین مهم است که دو حقیقت را به یاد داشته باشیم: (۱) استافیلوکوکوس اورئوس دارای تعدادی از پروتئین‌ها بر روی سطح باکتریایی است که به ارگانیسم اجازه می‌دهد به سلول‌های میزبان متصل و عفونت را تثبیت نماید و (۲) برخی از این پروتئین‌ها منحصر به استافیلوکوکوس اورئوس بوده و می‌توانند برای شناسایی ارگانیسم بکار روند.

غشاء سیتوپلاسمی

غشاء سیتوپلاسمی از کمپلکسی از پروتئین‌ها، لیپیدها و مقدار کمی از کربوهیدرات‌ها تشکیل شده است. این غشاء به عنوان سدی اسمزی برای سلول عمل می‌کند و لنگرگاهی برای آنزیم‌های بیوسنتز سلولی و تنفسی، فراهم می‌کند.

بیماریزایی و ایمنی

توانایی استافیلوکوکوس‌ها در ایجاد بیماری بستگی به توانایی باکتری‌ها در فرار از فاگوسیتوز شدن، تولید پروتئین‌های سطحی که باعث چسبندگی باکتری‌ها به بافت‌های میزبان در طی کلونیزاسیون می‌شوند و ایجاد بیماری از طریق تولید توکسین‌های اختصاصی و آنزیم‌های هیدرولیتیک، که باعث تخریب بافتی می‌شوند، دارد (جدول ۳-۱۵). این خصوصیات یعنی تهاجم ایمونولوژیک، اتصال و تخریب بافتی در اغلب ارگانیسم‌های بیماریزا متداول هستند.

تنظیم ژن‌های بیماریزایی

بیان فاکتورهای بیماریزایی در استافیلوکوکوس‌ها تحت کنترل پیچیده اوپرون arg (Accessory Gene Regulator) است. این سیستم کنترل کوئورم – سنسینگ [Quorum-Sensing Control System] (تراکم باکتریایی) اجازه بیان پروتئین‌های چسبنده را می‌دهد و کلونیزاسیون بافتی را هنگامی که تراکم باکتری پایین است تقویت می‌کند و تهاجم بافتی و تولید آنزیم‌های هیدرولیتیک و توکسین‌ها را وقتی که تراکم بالا است تقویت می‌کند. اوپرون پپتیدهای اتواینديوسر (Autoinducer peptides [AIP1-4]) را کد می‌کند که به گیرنده‌های سطح سلول متصل شده و بیان پروتئینی را بر اساس تراکم جمعیتی تنظیم می‌کند. تنظیم ایمنی ذاتی بیماریزایی باکتریایی به وسیله آپولیپوپروتئین B (Apolipoprotein) (VLDL ، LDL) است واسطه‌گری می‌شود که به AIPs متصل می‌شود و سیگنال‌دهی agr (agr Signaling) مهار می‌کند. از اینرو در شرایط اپتیمم تراکم باکتریایی در غلظت پایین نگه داشته می‌شود که سبب فراهم‌سازی سودمندی‌های تحریک ایمنی به وسیله کلونیزاسیون استافیلوکوکوس‌ها بدون پیامدهای تهاجم به بافت و تخریب می‌شود.

دفاع در برابر ایمنی ذاتی

استافیلوکوکوس‌های دارای کپسول در سرم با اپسونین‌ها (یعنی فاکتور C3 کمپلمان، IgG) پیوند برقرار می‌کنند، اما کپسول بوسیله مهار فاگوسیتوز ارگانیسم‌ها توسط لوکوسیت‌های چند هسته‌ای، از باکتری محافظت می‌کند. با این وجود در حضور آنتی‌بادی‌های اختصاصی ترشح شده علیه استافیلوکوکوس، C3 افزایش یافته به باکتری‌ها متصل می‌شود، که خود منجر به فاگوسیتوز می‌شود. همچنین، اسلایم لایر (Slime Layer) خارج سلولی در فاگوسیته شدن باکتری‌ها اختلال ایجاد می‌کند. توانایی پروتئین A برای پیوند با ایمونوگلوبولین‌ها به طور موثری از حذف استافیلوکوکوس اورئوس از طریق ایمنی وابسته به آنتی‌بادی جلوگیری می‌کند. پروتئین A خارج سلولی همچنین می‌تواند به آنتی‌بادی‌ها متصل شده و در نتیجه

جدول ۳-۱۵. فاکتورهای بیماریزایی استافیلوکوکوس اورئوس

فاکتورهای بیماریزایی	اثرات بیولوژیک
ترکیبات ساختاری	
کپسول (Capsule)	مانع کموتاکسی و فاگوسیتوز می‌شود، مانع تکثیر سلول‌های مونونوکلئر می‌شود.
اسلایم لایر (Slime Layer)	اتصال به اجسام خارجی را تسهیل می‌کند.
پپتیدوگلیکان (Peptidoglycan)	فراهم سازی ثبات اسمزی، تحریک تولید تب زای درونی (فعالیت شبیه به اندوتوکسین)، جذب کننده شیمیایی لوکوسیت (ایجاد آبسه)، مهار فاگوسیتوز.
اسید تایکوئیک (Teichoic Acid)	به فیبرونکتین متصل می‌شود.
پروتئین A (Protein A)	مهار حذف با واسطه آنتی‌بادی بوسیله اتصال به گیرنده‌های FC ایمونوگلوبولین‌های IgG_1 و IgG_2، IgG_4، جذب کننده شیمیایی لوکوسیت، ضد کمپلمان.
توکسین‌ها	
سایتوتوکسین‌ها (Cytotoxins)	برای بسیاری از سلول‌های شامل لوکوسیت‌ها، اریتروسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها ماکروفاژها و پلاکت‌ها سمی می‌باشند.
توکسین‌های اکسفولیاتیو (ETA ، ETB)	سرین پروتئازهایی (Serine Proteases) که پل‌های درون سلولی را در استراتوم گرانولوزوم (Stratum granulosum) اپیدرم می‌شکنند.
انترو توکسین‌ها	سوپر آنتی‌ژن‌ها (تکثیر سلول‌های T و آزادسازی سایتوکاین‌ها را برمی انگیزند)، تحریک آزاد سازی واسطه‌های التهابی در Mast Cells، افزایش حرکات روده ای و از دست دادن مایعات و همچنین حالت تهوع و استفراغ.
توکسین-۱سندروم شوک توکسیک (Toxic Shock Syndrome Toxin-1)	سوپر آنتی‌ژن (تکثیر سلول‌های T و آزادسازی سایتوکین‌ها را تحریک می‌کند) نشت یا تخریب سلولی سلول‌های اندوتلیال را سبب می‌شود.
آنزیم‌ها	
کوآگولاز (Coagulase)	فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می‌کند.
هیالورونیداز (Hyaluronidase)	اسیدهای هیالورونیک بافت همبند را هیدرولیز می‌کند و انتشار استافیلوکوکوس را در بافت تسریع می‌کند.
فیبرینولیزین (Fibrinolysin)	لخته‌های فیبرین را حل می‌کند.
لیپازها (Lipases)	لیپیدها را هیدرولیز می‌کنند.
نوکلئازها (Nucleases)	DNA را هیدرولیز می‌کنند.

DNA، دی اکسی دیوونوکلئیک اسید؛ Ig، ایمونوگلوبولین

موجب تشکیل کمپلکس‌های ایمنی و به دنبال آن مصرف کمپلمان می‌گردد.

توکسین‌های استافیلوکوکوسی

استافیلوکوکوس اورئوس توکسین‌های زیادی شامل پنج توکسین سایتولیتیک یا آسیب رساننده به غشاء (آلفا، بتا، دلتا، گاما و پنتون- والنتین [P-V] لوکوسیدین)، دو توکسین اکسفولیاتیو (A و B)، انتروتوکسین‌های متعدد (A تا E، G تا X بعلاوه واریانت‌های متعدد)، و توکسین-۱ سندروم شوک توکسیک (TSST-1) تولید می‌کند.

توکسین‌های سایتولیتیک را به عنوان همولیزین‌ها توصیف کرده‌اند، اما این یک نامگذاری نادرست می‌باشد، زیرا فعالیت چهار توکسین اول صرفا منحصر به سلول‌های قرمز خون نمی‌باشند و P-V لوکوسیدین قادر به لیز اریتروسیت‌ها نمی‌باشد. سایتوتوکسین‌ها می‌توانند نوتروفیل‌ها را لیز کنند که خود منجر به آزاد سازی آنزیم‌های لیزوزومی می‌شود که و به دنبال آن بافت‌های اطراف را تخریب می‌کنند. یک سایتوتوکسین بنام P-V لوکوسیدین با عفونت‌های پوستی و تنفسی مرتبط می‌باشد.

اکسفولیاتیو توکسین A (Exfoliative Toxin A)،

انتروتوکسین‌ها (Enterotoxins) و TSST-1 به دسته ای از پلی پپتیدها به نام سوپر آنتی ژن‌ها (Superantigens) تعلق دارند. این توکسین‌ها به مولکول‌های بزرگ کمپلکس سازگار نسجی کلاس دو (MHC II) بر روی ماکروفاژها متصل می‌شوند که به نوبه خود با نواحی متغیر زیر واحد بتا گیرنده‌های اختصاصی سلول T (VβTCR) در تعامل می‌باشند. نتیجه آن آزاد سازی عظیم سایتوکین‌ها هم بوسیله ماکروفاژ (TNF-α و IL-1β) و هم سلول‌های T (TNF-β ، IL-2 و IFN-γ) باشد. آزادسازی TNF-α و TNF-β با شوک و کاهش فشار خون همراه بوده و تب با آزادسازی IL-1β مرتبط است.

سایتوتوکسین‌ها

آلفا توکسین (Alpha Toxin) که می‌تواند هم بر روی کروموزوم باکتریایی (Bacterial Chromosome) و هم پلاسمید (Plasmid) کد شود، یک پلی پپتید۳۳۰۰۰ دالتونی می‌باشد که توسط اغلب سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس که بیماری انسانی ایجاد می‌کنند، تولید می‌شود. این توکسین عضله صاف را در رگ‌های خونی تخریب می‌کند و برای انواع زیادی از سلول‌ها شامل اریتروسیت‌ها، لوکوسیت‌ها، هپاتوسیت‌ها و پلاکت‌ها سمی می‌باشد. آلفاتوکسین به سطح سلول متصل شده و به صورت یک هپتامتر (۷ ملکول توکسین) تجمع می‌یابد و منجر به ایجاد سوراخ‌های ۱ تا ۲ نانومتری می‌شود. خروج سریع K+ و ورود Ca2++ ، Na و دیگر مولکول‌های کوچک منجر به تورم اسمزی و لیز سلولی می‌شود. اعتقاد بر این است که آلفا توکسین یک واسطه مهم آسیب بافتی در بیماری استافیلوکوکوسی می‌باشد.

بتا توکسین (Beta toxin)، که اسفنگومیلیناز C (Sphingomyelinase C) نیز نامیده می‌شود، یک پروتئین حساس به حرارت (Heat–labile Protein) ۳۵۰۰۰ دالتونی می‌باشد که توسط اکثر سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس بیماریزا در انسان‌ها و حیوانات، تولید می‌شود. این آنزیم یک اختصاصیت برای اسفنگومیلین (Sphingomyelin) و لیزوفسفاتیدیل کولین (Lysophosphatidylcholine) دارد و برای سلول‌های گوناگون از جمله اریتروسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، لوکوسیت‌ها و ماکروفاژها سمی است. این آنزیم هیدرولیز فسفولیپیدهای غشایی را در سلول‌های حساس کاتالیز می‌کند و میزان پارگی سلول بستگی به غلظت اسفنگومیلین‌های دارد که روی سطح سلول نمایان می‌شوند. اعتقاد بر این است که این موضوع مسئول تفاوت در حساسیت گونه‌ها به این توکسین می‌باشد. اثر روی اریتروسیت‌ها عمدتا در دماهای پایین رخ می‌دهد بنابراین این توکسین ممکن است در مقایسه با سایر همولیزین‌ها کمتر کارآیی داشته باشد.

دلتاتوکسین (Delta Toxin)، یک پلی پپتید ۳۰۰۰ دالتونی می‌باشد که تقریبا توسط تمام سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس و دیگر استافیلوکوکوس‌ها (مانند *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* و *استافیلوکوکوس همولیتیکوس*) تولید می‌شود. این توکسین دارای طیف وسیعی از فعالیت سایتولیتیک می‌باشد و بر روی اریتروسیت‌ها و بسیاری از سلول‌های دیگر پستانداران و نیز ساختارهای غشایی درون سلولی اثر می‌گذارد. این سمیت غشایی نسبتا غیر اختصاصی با این باور که توکسین به عنوان سورفکتنت (Surfactant) عمل می‌کند و بوسیله عملی شبیه به عمل شوینده‌ها (Detergent–like Action) غشاء سلولی را تخریب می‌کند، مطابقت دارد.

گاماتوکسین ((Gamma Toxin) که توسط اغلب سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس تولید می‌شود) و P-V لوکوسیدین (P-V Leukocidine) توکسین‌های دو جزئی (Bicomponent Toxins) هستند که از دو زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده اند: جزء) Sپروتئین‌های آهسته تجزیه شونده ([Slow-eluting proteins] و جزء F (پروتئین‌های سریع تجزیه شونده [Fast-eluting Proteins]) سه پروتئین S (HlgA [همولیزین گاما HlgC ،[A و (LukS–PV و دو پروتئین F (HlgB، LukF–PV) شناسایی شده‌اند. باکتری‌هایی که قادرند هر دو توکسین را تولید کنند می‌توانند تمام این پروتئین‌ها با پتانسیل برای تولید شش توکسین مشخص را کدگذاری کنند. هر شش توکسین می‌توانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را لیز کنند، در حالی که بزرگترین فعالیت همولیتیک با HlgC/HlgB ،HlgA/HlgB، و HlgA/LukF–PV مرتبط می‌باشد. توکسین لوکوسیدین P–V (LukF–PV / LukS–PV) لوکوتوکسیک می‌باشد اما فعالیت همولیتیک ندارد. لیز سلولی ناشی از توکسین‌های

گاما و لوکوسیدین PV بوسیله ایجاد منفذ (pore) واسطه گری می‌شود و منجر به افزایش نفوذپذیری نسبت به کاتیون‌ها و بی ثباتی اسمزی می‌شود.

توکسین‌های اکسفولیاتیو

سندروم فلسی شدن پوست استافیلوکوکوسی ((SSSS) (Staphylococcal Scaled Skin Syndrome)، طیفی از بیماری‌ها می‌باشند که بوسیله درماتیت اکسفولیاتیو مشخص می‌شود و توسط توکسین‌های اکسفولیاتیو (Exfoliative Toxins) ایجاد می‌شود. میزان شیوع تولید توکسین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس از لحاظ جغرافیایی متغیر است، اما معمولا بین کمتر از ۵ درصد می‌باشد. دو فرم مشخص توکسین اکسفولیاتیو (ETA، ETB) شناسایی شده‌اند و هر دو می‌توانند بیماری ایجاد کنند. ETA مقاوم به حرارت (Heat Stable) می‌باشد و ژن آن مرتبط با فاژ (Phage associated) است، در حالی که ETB حساس به حرارت (Heat Labile) بوده و روی پلاسمید (Plasmid) قرار گرفته است. این توکسین‌ها سرین پروتئازهایی (Serine Proteases) هستند که دسموگلین ۱ [Desmoglein1]، که عضوی از خانواده ساختارهای اتصالی سلولی (دسموزوم‌ها [Desmosomes]) که مسئول ایجاد پل‌های بین سلولی در استراتوم گرانولوزوم (Stratum Granulosum) اپیدرم می‌باشد را می‌شکنند. این توکسین‌ها با التهاب و سایتولیز مرتبط نیستند، بنابراین به طور تیپیک نه استافیلوکوکوس و نه لوکوسیت‌ها در لایه درگیر اپیدرم حضور ندارند (که این خود یک نشانه تشخیصی مهم می‌باشد). پس از اینکه اپیدرم در معرض توکسین قرار گرفت، آنتی‌بادی‌های محافظت کننده خنثی کننده تولید گشته و منجر به بهبودی روند سمیت می‌شوند. SSSS اغلب در کودکان دیده شده است و به ندرت در بزرگسالان یا کودکان بزرگ دیده می‌شود.

انتروتوکسین‌ها

انتروتوکسین‌های استافیلوکوکوسی مجزا متعدد (A تا X) شناسایی شده‌اند که از این میان انتروتوکسین A (Enterotoxin A) شایعترین انتروتوکسین مرتبط با مسمومیت غذایی است. انتروتوکسین‌های C و D (Enterotoxins C and D) در فرآورده‌های شیر آلوده یافت می‌شوند، و انتروتوکسین B (Enterotoxin B) موجب ایجاد انتروکولیت غشاء کاذب استافیلوکوکوسی (Staphylococcal Pseudomemberanous Enterocolitis) می‌گردد. در مورد شیوع یا اهمیت بالینی دیگر انتروتوکسین‌ها اطلاعات اندکی در دست می‌باشد. انتروتوکسین‌ها کاملا برای ایجاد بیماری مرتبط با غذا اختصاص دارند به طوریکه در برابر حرارت دادن در ۱۰۰ درجه سانتیگراد برای مدت ۳۰ دقیقه پایدار می‌باشند و در برابر هیدرولیز بوسیله آنزیم‌های معده و ژژنوم مقاوم هستند. بنابراین، زمانی که غذایی به استافیلوکوکوس‌های تولید کننده انتروتوکسین آلوده گشت و توکسین‌ها تولید شدند، نه گرم کردن جزئی غذا و نه اسیدهای گوارشی هیچ یک حفاظت کننده نخواهند بود. این توکسین‌ها توسط ۳۰ تا ۵۰ درصد تمام سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس تولید می‌شوند. مکانیسم دقیق فعالیت توکسین هنوز شناخته نشده است. این توکسین‌ها سوپر آنتی ژن‌ها هستند و قادر به تحریک فعال‌سازی سلول‌های T و آزادسازی عظیم سایتوکاین می‌باشند. تغییرات هیستولوژیک در معده و ژژنوم شامل ترشح نوتروفیل‌ها در اپیتلیوم و لامینا پروپریا زیرین و از دست دادن حاشیه مسواکی در ژژنوم می‌باشد. اعتقاد بر این است که تحریک آزاد سازی واسطه‌های التهابی از Mast Cells، مسئول استفراغی می‌باشد که مشخصه مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی است.

توکسین-۱ سندروم شوک توکسیک

توکسین-۱ سندروم شوک توکسیک (TSST-1) یک اگزوتوکسین (Exotoxin) ۲۲۰۰۰ دالتونی مقاوم در برابر گرما و پروتئولیز (Heat and Proteolysis Resistant) مرتبط با کروموزوم می‌باشد. تخمین زده شده است که ۹۰ درصد سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مسئول سندروم شوک توکسیک (TSS) مرتبط با قاعدگی و نیمی از سویه‌های مسئول دیگر فرم‌های TSS ، اگزوتوکسین TSST-1 را تولید می‌کنند. انتروتوکسین B و به ندرت انتروتوکسین C ، مسئول تقریبا نیمی از موارد TSS غیر مرتبط با قاعدگی می‌باشند. بیان TSST-1 در محیط آزمایشگاه نیازمند غلظت اکسیژن افزایش یافته و pH خنثی می‌باشد. این احتمالا دلیلی است

بر آن که چرا TSS در مقایسه با شیوع عفونت‌های زخم ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس نسبتا غیر شایع می‌باشد (شرایط محیطی یک آبسه نسبتا غیر هوازی و اسیدی است). TSST-1 یک سوپر آنتی ژن می‌باشد که آزادسازی سایتوکین‌ها را برمی انگیزد و در غلظت‌های پایین نشت سلول‌های اندوتلیال را سبب می‌شود و در غلظت‌های بالا روی سلول‌ها اثر سایتوتوکسیک دارد. توانایی TSST-1 در نفوذ در سدهای مخاطی، حتی با وجودی که عفونت در واژن یا محل زخم بصورت موضعی باقی می‌ماند، مسئول اثرات سیستمیک TSS می‌باشد. مرگ در بیماران مبتلا به TSS بوسیله شوک هایپوولومیک که منجر به نقص چند عضو می‌شود، ایجاد می‌گردد.

آنزیم‌های استافیلوکوکوسی

سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* دارای دو فرم کوآگولاز (Coagulase) می‌باشند: آزاد و متصل. کوآگولاز متصل به دیواره سلول استافیلوکوکوسی می‌تواند مستقیما فیبرینوژن را به فیبرین نامحلول تبدیل کند و منجر به مجتمع شدن استافیلوکوکوس‌ها شود. کوآگولاز آزاد سلول (Cell–Free Coagulase) از طریق واکنش با فاکتور پلاسمایی گلوبولین (فاکتور فعال کننده کوآگولاز [Coagulase-Reacting Factor]) و تشکیل استافیلوترومبین (Stophylothrombin)که یک فاکتور شبه ترومبین (Thrombin–like Factor) می‌باشد، به نتیجه مشابهی دست می‌یابد. این فاکتور تبدیل فیبرینوژن به فیبرین نامحلول را کاتالیز می‌کند. نقش کوآگولاز در پاتوژنز بیماری محتمل است، اما کوآگولاز ممکن است موجب تشکیل لایه فیبرینی در اطراف آبسه استافیلوکوکوسی شود، و بنابراین عفونت را موضعی کند و ارگانیسم را از فاگوسیتوز شدن محافظت نماید. برخی از گونه‌های دیگر استافیلوکوکوس نیز کوآگولاز تولید می‌کنند اما این‌ها اصولا پاتوژن‌های حیوانی هستند و به ندرت در عفونت‌های انسانی یافت می‌شوند.

استافیلوکوکوس‌ها آنزیم‌های متنوع دیگری نیز تولید می‌کنند که اجزاء بافت میزبان را هیدرولیز نموده و به گسترش باکتری کمک می‌کنند. هیالورونیداز (Hyaluronidase) اسیدهای هیالورونیک موجود در ماتریکس فاقد سلولی بافت همبند را هیدرولیز می‌کند. فیبرینولیزین (Fibrinolysin) که استافیلوکیناز (Staphylokinase) نیز نامیده می‌شود، می‌تواند لخته‌های فیبرین را حل کند. تمام سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس و بیش از ۳۰ درصد از سویه‌های کوآگولاز منفی استافیلوکوکوس چندین لیپاز مختلف تولید می‌کنند که لیپیدها را هیدرولیز نموده و حیات استافیلوکوکوس‌ها را در نواحی چربی زیر پوست بدن تضمین می‌کند. *استافیلوکوکوس اورئوس* همچنین یک نوکلئاز مقاوم به حرارت (Thermostable Nuclease) تولید می‌کند که DNA چسبناک را هیدرولیز می‌کند.

اپیدمیولوژی

استافیلوکوکوس‌ها در همه جا حاضر می‌باشند. تمام افراد بر روی پوستشان دارای استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی هستند و کلونیزاسیون گذرا شیارهای مرطوب پوست با استافیلوکوکوس اورئوس، شایع است. کلونیزاسیون استافیلوکوکوس اورئوس در ریشه ناف، پوست و نواحی پرینئال نوزادان، متداول است. استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی همچنین در اوروفارنکس، مجرای معدی – روده‌ای و مجرای ادراری تناسلی نیز یافت می‌شوند. انتقال موقت یا دائمی استافیلوکوکوس اورئوس در کودکان بزرگ‌تر و یا بزرگسالان در قسمت قدامی نازوفارنکس (Nasopharynx) نسبت به اوروفارنکس شایع‌تر است. حدودا ۱۵ درصد بزرگسالان سالم نرمال ناقلین دائمی استافیلوکوکوس اورئوس در نازوفارنژیال می‌باشند و این میزان برای بیماران بستری در بیمارستان، پرسنل پزشکی، افرادی با بیماری‌های پوستی اگزماتوز و آن‌هایی که مرتب از سوزن، چه بصورت غیرقانونی (مثلا معتادین) یا به دلایل پزشکی (مثلا بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین، بیماران دریافت کننده تزریقات آلرژی یا آن‌هایی که تحت همودیالیز هستند) استفاده می‌کنند، بیشتر است. چسبندگی ارگانیسم به اپیتلیوم مخاطی اپی‌تلیال توسط ادهسین‌های سطح سلول استافیلوکوکوسی تنظیم می‌شود.

از آنجاییکه که استافیلوکوکوس اورئوس بر روی پوست و در نازوفارنکس دیده می‌شود، انتشار باکتری‌ها شایع است

و مسئول بسیاری از عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان می‌باشد. استافیلوکوکوس‌ها نسبت به دماهای بالا و ضد عفونی کننده‌ها و محلول‌های آنتی سپتیک حساس هستند، با این وجود ارگانیسم‌ها می‌توانند برای مدت‌های طولانی بر روی سطوح خشک زنده بمانند. ارگانیسم‌ها می‌توانند به فرد حساس بوسیله تماس مستقیم یا تماس با وسایل آلوده، انتقال یابند (وسایل آلوده مانند لباس‌های عفونی و ملحفه‌ها). بنابراین پرسنل پزشکی باید از روش‌های مناسب برای شستشوی دست‌ها استفاده کنند تا از انتقال استافیلوکوکوس‌ها از خودشان به بیماران یا بین بیماران جلوگیری کنند.

در ابتدای سال ۱۹۸۰، سویه‌های MRSA به سرعت در بین بیماران حساس بستری شده در بیمارستان گسترش یافت و به طور فاحشی درمان موجود برای پیشگیری و درمان عفونت‌های استافیلوکوکوسی را تغییر داد. اگرچه عفونت‌های MRSA در میان افراد سالم در جامعه نسبتا غیر شایع بودند، اما تغییر فاحشی در سال ۲۰۰۳ هنگامی که سویه‌های جدیدی از MRSA گزارش گردید که مسئول شیوع عفونت‌های پوستی اکتسابی از جامعه و پنومونی شدید بودند، مشاهده شد. جالب اینجاست که این سویه‌ها ارتباطی با سویه‌های گردش کننده در بیمارستان‌ها نداشتند و سویه‌های ایزوله شده در هر کشور از نظر ژنتیکی منحصر به فرد بودند. متأسفانه در دهه گذشته سویه‌های اجتماع به داخل بیمارستان‌ها انتقال پیدا کرده‌اند و روش‌های کنترل که قبلا به کار برده می‌شدند را دچار مشکل کرده‌اند. بیماران بستری در بیمارستان هم‌اکنون به عفونت‌های ایجادشونده توسط سویه‌هایی که با آنها در اجتماع کلونیزه شده‌اند و همچنین سویه‌هایی که در بیمارستان کسب کرده‌اند حساس می‌باشند.

بیماری‌های بالینی

استافیلوکوکوس اورئوس

تظاهرات بالینی برخی بیماری‌های استافیلوکوکوسی منحصراً نتیجه فعالیت توکسین می‌باشد (مانند سندروم فلسی شدن پوست استافیلوکوکوسی [SSSS]، مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی و سندروم شوک توکسیک[TSS])، در حالی که دیگر بیماری‌ها در نتیجه رشد سریع ارگانیسم و ایجاد آبسه و تخریب بافتی می‌باشند (مانند عفونت‌های پوستی، اندوکاردیت، پنومونی، امپیما، استئومیلیت، آرتریت سپتیک) (شکل ۲-۱۵ و کادر ۱-۱۵). در حضور جسم خارجی (مانند تکه‌های اشیاء، کتتر، شانت، دریچه مصنوعی و مفصل) به طور واضحی تعداد کمتری از استافیلوکوکوس‌ها برای ایجاد بیماری نیاز است. همینطور، بیمارانی با بیماری‌های مادرزادی مرتبط با نقص پاسخ کموتاکتیک و فاگوسیتوز (مانند سندروم جاب-Job) (Syndrome ، سندروم ویسکات آلدریچ Wiskott-Aldrich) (Syndrome و بیماری گرانولوماتوز مزمن) به بیماری‌های استافیلوکوکوسی حساس‌تر می‌باشند.

سندروم فلسی شدن پوست استافیلوکوکوسی

در سال ۱۸۷۸، گات فرد رایتر وون رایترشاین، ۲۹۷ کودک کمتر از ۱ ماه را توصیف کرد که دارای درماتیت اکسفولیاتیو تاولی بودند. بیماری که او وصف کرد و امروزه از آن با نام بیماری رایتر (Ritter Disease) یا SSSS نام برده می‌شود به وسیله شروع ناگهانی اریتمای اطراف دهانی موضعی (قرمزی و التهاب در اطراف دهان) که طی ۲ روز در تمام بدن گسترش می‌یابد، مشخص می‌شود. فشار اندک موجب جابجایی پوست می‌شود (علامت نیکولسکی مثبت (positive Nikolsky sign)) و کمی پس از آن تاول بزرگ یا تاول‌های پوستی (Cutaneous blisters) به همراه پوسته‌ریزی اپیتلیوم ایجاد می‌شود (شکل ۳-۱۵). تاول‌ها حاوی مایع شفاف می‌باشند، اما فاقد ارگانیسم‌ها و لوکوسیت‌ها هستند، این یافته‌ای است که با این حقیقت که بیماری بوسیله توکسین باکتریایی ایجاد می‌شود، همخوانی دارد. پس از ۷ تا ۱۰ روز، هنگامی که آنتی‌بادی‌ها علیه توکسین ظاهر می‌شوند اپیتلیوم دوباره سالم می‌شود. جای زخم باقی نمی‌ماند زیرا تنها لایه فوقانی اپیدرم درگیر می‌شود. این بیماری عمدتا بیماری نوزادان و کودکان کم سن و سال می‌باشد و میزان مرگ و میری کمتر از ۵ درصد دارد. هنگامی مرگ رخ می‌دهد در نتیجه عفونت باکتریایی ثانویه نواحی صدمه دیده پوست می‌باشد. عفونت در افراد بالغ معمولا در میزبان‌های دارای نقص سیستم ایمنی یا بیماران با بیماری

کادر ۱-۱۵. بیماری‌های استافیلوکوکوسی: خلاصه‌های بالینی

استافیلوکوکوس اورئوس

بیماری‌های مرتبط با توکسین

سندروم فلسی شدن پوست: پوسته ریزی گسترده اپیتلیوم در نوزادان، تاول‌هایی بدون ارگانیسم‌ها یا لوکوسیت‌ها.

مسمومیت‌های غذایی: پس از مصرف غذای آلوده حاوی توکسین مقاوم به حرارت، شروع سریع استفراغ شدید، اسهال و درد شکمی که پس از ۲۴ ساعت بهبود می‌یابد، مشاهده می‌شود.

شوک توکسیک: مسمومیت چند ارگانی است که در ابتدا با تب، کاهش فشار خون و راش اریتماتوز ماکولار پراکنده و ماکولار شروع می‌شود، مرگ و میر بالا در صورت عدم درمان آنتی بیوتیکی سریع و عدم حذف کانون عفونت رخ می‌دهد.

عفونت‌های چرکی

زردزخم: عفونت پوستی موضعی که به وسیله وزیکول پر از چرک روی یک پایه اریتماتوز مشخص می‌شود.

فولیکولیت: زردزخم درگیرکننده فولیکول‌های مو.

فورنکل‌ها یا جوش‌ها: نودول‌های پوستی پر از چرک دردناک و بزرگ.

کربونکل: به هم پیوستن فورنکل‌ها و گسترش به بافت‌های زیر پوستی و شواهدی از بیماری سیستمیک (تب، لرز، باکتریمی).

باکتریمی و اندوکاردیت: گسترش باکتری به خون از کانون عفونت، مشخصه اندوکاردیت آسیب لایه اندوتلیال قلب می‌باشد.

پنومونی و امپیما: سفتی و تشکیل آبسه در ریه‌ها که در افراد بسیار جوان و سالخورده و بیماران با بیماری ریوی زمینه ای یا اخیر دیده می‌شود، نوع شدیدی از پنومونی نکروز دهنده با شوک سپتیک و مرگ و میر بالا شناسایی شده است.

استئومیلیت: تخریب استخوان‌ها، خصوصا ناحیه متافیز استخوان‌های بلند.

آرتریت سپتیک: مفصل اریتماتوز دردناک با تجمع مواد چرکی در فضای مفصلی.

گونه‌های استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی

عفونت‌های زخم: به وسیله اریتما و چرک در محل زخم ناشی از ضربه یا جراحی مشخص می‌گردد، عفونت‌ها با اجسام خارجی می‌تواند توسط استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی ایجاد شود.

عفونت‌های مجرای ادراری: دیسوری و چرک در ادرار در زنان جوانی که از نظر جنسی فعال می‌باشند (استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس)، در بیماران با کتترهای ادراری (دیگر استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی) یا در پی انتشار به مجرای ادراری در اثر باکتریمی (استافیلوکوکوس اورئوس).

عفونت‌های کتتر و شانت: پاسخ التهابی مزمن به باکتری‌های پوشاننده کتتر و شانت (بیشتر با استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی شایع است).

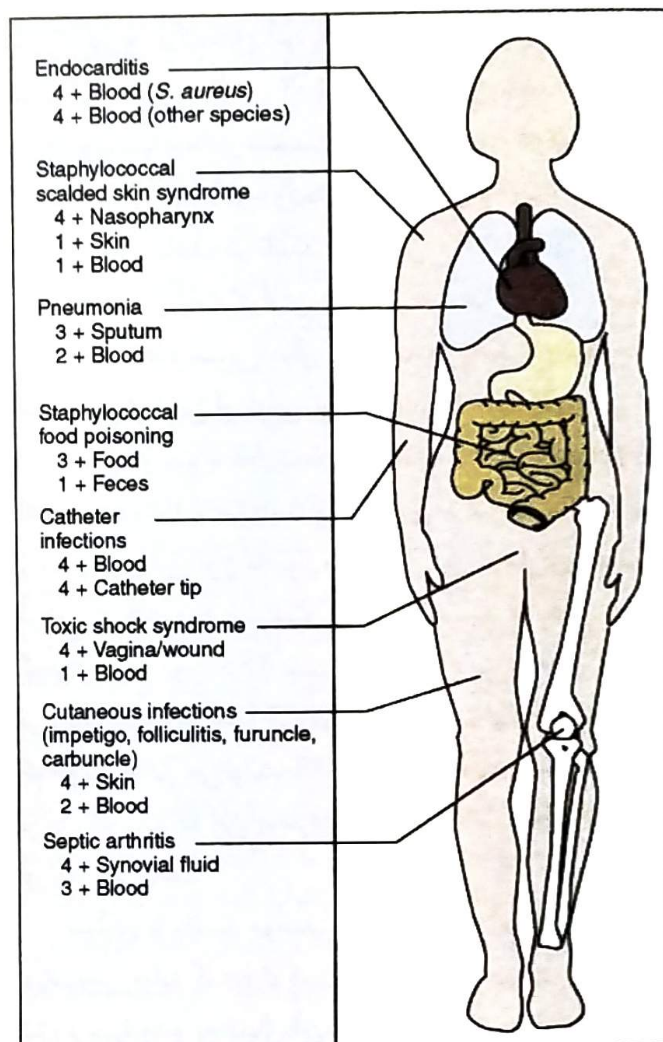
عفونت‌های وسایل مصنوعی: عفونت مزمن ایجاد شده توسط یک وسیله توسط درد موضعی و نقص مکانیکی وسیله مشخص می‌شود (بیشتر با استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی شایع است).

کلیوی رخ می‌دهد و میزان مرگ و میر ۶۰ درصد است.

زردزخم تاولی (Bullous impetigo) یک فرم موضعی از SSSS می‌باشد. در این سندروم سویه‌های خاصی از استافیلوکوکوس اورئوس تولید کننده توکسین (مثلا فاژ تیپ ۷۱ (phage type 71)) با تشکیل تاول‌های سطحی پوستی مرتبط می‌باشند (شکل ۴-۱۵). برخلاف بیماران با تظاهرات منتشره SSSS، بیماران مبتلا به زردزخم تاولی، دارای تاول‌های موضعی هستند که کشت مثبت می‌باشند. اریتما از مرزهای تاول‌ها تجاوز نمی‌کند و علامت نیکلوسکی (Nikolsky Sign) وجود ندارد. بیماری اغلب در نوزادان و کودکان کم سن و سال رخ می‌دهد و به شدت مسری می‌باشد.

مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی

مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی که یکی از متداول‌ترین بیماری‌های منتقله از راه غذا می‌باشد یک مسمومیت (Intoxication) است تا اینکه یک عفونت باشد (مورد بالینی ۱-۱۵). بیماری توسط توکسین باکتریایی موجود در غذا ایجاد می‌شود تا اینکه در نتیجه اثر مستقیم ارگانیسم بر بیمار باشد. شایع‌ترین غذاهای آلوده گوشت‌های فرآوری شده از قبیل گوشت و ران خوک نمک زده شده، شیرینی جات حاوی خامه شیر یا تخم مرغ (Custard-filled pastries)، سالاد سیب زمینی و بستنی می‌باشد. رشد استافیلوکوکوس اورئوس در گوشت نمک زده شده با توانایی این ارگانیسم برای رشد در حضور غلظت‌های بالای نمک، همخوانی دارد. بر خلاف بسیاری از دیگر فرم‌های مسمومیت غذایی



شکل ۲-۱۵. بیماری‌های استافیلوکوکوسی، ایزوله کردن استافیلوکوکوس از محل‌های عفونت. ۱+، کمتر از ۱۰ درصد کشت‌های مثبت، ۲+، ۱۰ تا ۵۰ درصد کشت‌های مثبت، ۳+، ۵۰ تا ۹۰ درصد کشت‌های مثبت، ۴+، بیش از ۹۰ درصد کشت‌های مثبت.



شکل ۳-۱۵. سندروم فلسی شدن پوست استافیلوکوکوسی.



شکل ۴-۱۵. زردزخم تاولی: یک فرم موضعی از سندروم فلسی شدن پوست استافیلوکوکوسی.

که مخزن حیوانی حائز اهمیت است، مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی نتیجه آلودگی غذا بوسیله ناقل انسانی است. اگرچه با جلوگیری از پخت و آماده سازی غذا توسط افرادی که دارای عفونت پوستی استافیلوکوکوسی آشکار می‌باشند، می‌توان از آلودگی جلوگیری کرد، اما تقریبا نیمی از عفونت‌ها از ناقلین دارای کلونیزاسیون بدون علامت نازوفارنژیال منشاء می‌گیرند. پس از آلوده شدن غذا به استافیلوکوکوس‌ها (از طریق یک عطسه یا دست آلوده)، برای اینکه ارگانیسم رشد کند و توکسین ترشح نماید، غذا باید در دمای اتاق یا دمای گرمتر باقی بماند. غذای آلوده را نمی‌توان از مزه آن تشخیص داد. گرم کردن مجدد غذا باکتری را می‌کشد، اما قادر به غیر فعال کردن توکسین مقاوم به حرارت (Heat-stable Toxin) نمی‌باشد.

پس از خوردن غذای آلوده، شروع بیماری سریع و ناگهانی با دوره انکوباسیون متوسط ۴ ساعت می‌باشد که بار دیگر بر بیماری ناشی از توکسین از قبل تولید شده دلالت دارد. توکسین بیشتری توسط استافیلوکوکوس‌های خورده شده تولید نمی‌شود، بنابراین بیماری دوره سریع دارد و علائم معمولا کمتر از ۲۴ ساعت ادامه می‌یابد. استفراغ شدید، اسهال و درد شکمی یا تهوع از مشخصه‌های مسمومیت غذائی استافیلوکوکوسی می‌باشند. تعریق و سردرد ممکن است رخ دهد، اما تب دیده نمی‌شود. اسهال رقیق و غیر خونی (nonbloody) است و از دست دادن شدید مایعات ممکن است منجر به دهیدراسیون شود.

ارگانیسم‌های تولید کننده توکسین را می‌توان از غذای آلوده کشت داد در صورتیکه ارگانیسم‌ها هنگام آماده سازی غذا کشته نشده باشند. انتروتوکسین‌ها مقاوم به حرارت می‌باشند، بنابراین غذاهای آلوده را می‌توان برای وجود توکسین در یک مرکز بهداشت ملی آزمایش نمود، اگر چه این آزمایشات به ندرت انجام می‌شوند.

درمان به منظور بهبود درد شکمی، اسهال و جایگزینی مایعات از دست رفته صورت می‌گیرد. درمان آنتی بیوتیکی انجام نمی‌شود، زیرا همانطور که قبلا گفته شد بیماری توسط توکسین از قبل تولید شده ایجاد می‌شود و نه توسط ارگانیسم‌های در حال تکثیر. آنتی‌بادی‌های خنثی کننده توکسین می‌توانند نقش حفاظتی داشته باشند و بین انتروتوکسین‌های مختلف حفاظت متقاطع محدود رخ می‌دهد. ایمنی کوتاه مدت به این معنی است که سری دوم مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی خصوصا با انتروتوکسین‌های از نظر سرولوژیکی متفاوت، می‌تواند رخ دهد.

سویه‌های خاصی از استافیلوکوکوس اورئوس نیز می‌توانند انتروکولیت (Enterocolitis) ایجاد کنند که از نظر بالینی بوسیله اسهال آبکی، درد شکمی و تب تظاهر می‌کند. اکثر سویه‌های تولید کننده این بیماری هم انتروتوکسین A (Enterotoxin A) و هم لوکوسیدین دو جزئی LukE/LukD (Leukotoxin LukE/LukD) را تولید می‌کنند. انتروکولیت عمدتا در بیمارانی که آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف دریافت کرده اند، دیده می‌شود زیرا این آنتی‌بیوتیک‌ها فلور نرمال کلون را سرکوب می‌کنند و به استافیلوکوکوس اورئوس اجازه رشد می‌دهند. تشخیص انتروکولیت استافیلوکوکوسی تنها پس از رد عوامل شایع‌تر ایجاد کننده عفونت (مانند کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل) می‌تواند تایید شود. استافیلوکوکوس‌های فراوان معمولا در مدفوع بیماران مبتلا دیده می‌شود و باکتری‌های گرم منفی نرمال دیده نمی‌شوند. لوکوسیت‌های مدفوعی مشاهده می‌گردند و پلاک‌های سفید همراه با زخم بر روی مخاط کولون دیده می‌شوند.

سندروم شوک توکسیک

اولین شیوع این بیماری در استرالیا و در سال ۱۹۲۸ رخ داد که این بیماری در ۲۱ کودک دیده شد و ۱۲ نفر آن‌ها پس از تزریق واکسن آلوده به *استافیلوکوکوس اورئوس* فوت کردند (مورد بالینی ۲-۱۵). ۵۰ سال بعد، J.K.Todd در ۷ کودک با بیماری سیستمیک، بیماری که او سندروم شوک توکسیک نامید، را مشاهده کرد و اولین گزارشات TSS در زنان قاعده در تابستان سال ۱۹۸۰ به چاپ رسید. در پی این گزارشات افزایش فاحشی در وقوع TSS خصوصا در زنان مشاهده شد و بدنبال آن مشخص شد که سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس تولید کننده TSST-1 به سرعت در تامپون‌هایی با قابلیت جذب بالا (Hyperabsorbent tampsons) تکثیر می‌یابند و توکسین ترشح می‌کنند. پس از جمع‌آوری این نوع تامپون‌ها، شیوع این بیماری، خصوصا در زنان قاعده به شدت کاهش یافت. در حال حاضر، کمتر از ۱۰۰ مورد TSS سالانه در ایالات متحده گزارش می‌شود. اگرچه در ابتدا گزارش شد که استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی می‌توانند TSS ایجاد کنند، اما اینک باور بر این است که این بیماری محدود به استافیلوکوکوس اورئوس می‌باشد.

بیماری با رشد موضعی سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* تولید کننده توکسین در واژن یا در یک زخم شروع می‌شود و به دنبال آن توکسین در خون آزاد می‌شود. تولید توکسین نیاز به محیطی هوازی و pH خنثی دارد. تظاهرات بالینی بصورت ناگهانی شروع شده و شامل تب، کاهش فشار خون و راش اریتماتوز ماکولار منتشر می‌باشد. سیستم‌های چندین ارگان (مانند دستگاه عصبی مرکزی، معدی-روده ای، هماتولوژیک، کبدی، عضلانی، کلیوی) نیز درگیر می‌شوند و تمام پوست شامل کف دست‌ها و پاها دچار پوسته ریزی می‌شود (شکل ۵-۱۵). فرم شدید خاصی از سندروم شوک توکسیک، پورپورای برق آسا (Purpura Fulminans) می‌باشد. این بیماری بوسیله زخم‌های بزرگ پوستی خونریزی دهنده، تب، کاهش فشار خون و انعقاد منتشر درون عروقی مشخص می‌شود. در گذشته پوپورای برق‌آسا اصولا با عفونت‌های شدید نایسریا مننژیتیدیس مرتبط بود.

پس از درک بهتر اتیولوژی و اپیدمیولوژی این بیماری، میزان مرگ و میر بالای ابتدایی این بیماری به حدود ۵ درصد کاهش یافته است. خطر عود بیماری بالاتر از ۶۵ درصد است، مگر اینکه بیمار توسط آنتی بیوتیک موثر بصورت اختصاصی درمان شود. با این وجود مطالعات

مورد بالینی ۱–۱۵. مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی

گزارشـــی منتشر شـــده در گزارش هفتگی موربیدیتی و مرگ و میر CDC، مشـــخصه‌های بســـیار مهم مســـمومیت غذائی استافیلوکوکوســـی را توصیف می‌کند. ۱۸ نفر ۳ تا ۴ ســـاعت پس از حضور در یک جشـــن بازنشستگی و صرف غذا مریض شدند. شایع‌ترین علائم تهوع (۹۴ درصد)، استفراغ (۸۹ درصد) و اسهال (۷۲ درصد) بودند. تعداد کمی از بیماران نیز سردرد یا تب (۱۱ درصد) داشتند. علائم ۲۴ ساعته ادامه یافت. بیماری با خوردن گوشـــت خوک در مهمانی مرتبط بود. نمونه گوشت پخته خوک برای انتروتوکسین تیپ A استافیلوکوکوسی مثبت بود. تهیه کننده غذا، آن را در خانه پخته بود و سپس آن را به محل کارش برده و هنگامی که هنوز گرم بود آن را قســـمت و تکه تکه کرده بود و ســـپس آن را با آلومینیوم پوشـــانده و در یخچال گذاشـــته بود. روز بعد گوشت بصورت سرد مصرف شـــده بود. پختن گوشت استافیلوکوکوس اورئوس آلوده کننده را خواهد کشـــت بنابراین محتمل‌تر این است که گوشت پس از پخته شدن آلوده شده باشد. تاخیری که در گذاشتن گوشت در یخچـــال اتفاق افتاد و همچنیـــن اینکه فقط در یک ظرف پلاستیکی نگهداری شـــده بود به ارگانیسم این امکان را داده که تکثیر یابد و انتروتوکســـین تولید کند. توکســـین تیپ A شایع‌ترین توکسین مرتبط با بیماری انسانی است. شروع سریع و استمرار حالت تهوع، اســـتفراغ و اسهال از علائم شایع این بیماری اســـت. باید برای اجتناب از آلودگی گوشت‌های نمک زده مانند گوشـــت خوک مراقب بود زیرا دوباره گرم کردن غذا توکسین مقاوم به حرارت را غیر فعال نخواهد کرد.

سرلوژیک نشان داده است که بیش از ۹۰ درصد بزرگسالان آنتی‌بادی علیـــه TSST-1 دارند، اگر چه بیش از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به TSS پس از برطرف شدن بیماری خود در تولیـــد آنتی‌بادی‌های حفاظتی نقص دارند. این بیماران غیر ایمـــن در خطر بالای عود بیمـــاری (Recurrent Disease) قرار دارند.

عفونت‌های پوستی

عفونت‌های موضعی چرکی استافیلوکوکوســـی شـــامل زردزخـــم، فولیکولیـــت، فورنـــکل و کربونکل می‌باشـــند. زردزخم، عفونتی سطحی است که بیشتر کودکان کم سن و ســـال را تحت تاثیر قرار می‌دهد و اصولا بر روی صورت و اندام‌ها ایجاد می‌شود. در ابتدا، یک ماکول کوچک (نقطه ای مسطح و قرمز) مشاهده می‌شود و سپس وزیکولی پر از

مـــورد بالینـــی ۲–۱۵. ســـندروم شـــوک توکســـیک استافیلوکوکوسی

Todd و همکاران اولین محققانی بودند که ســـندروم شـــوک توکســـیک را توصیف کردند. این بیمار سیر بالینی این بیماری را نشان می‌دهد. دختری ۱۵ ساله با سابقه فارنژیت و واژینیت دو روزه همراه با استفراغ و اسهال آبکی در بیمارستان بستری شـــد. هنگام بستری او تب دار بود و دارای کاهش فشار خون بود و راش اریتماتوز پراکنده در تمام بدن او مشـــاهده می‌شد. تســـت‌های آزمایشـــگاهی اســـیدوز، الیگوری و انعقاد درون عروقی منتشر همراه با ترومبوسیتوپنی شدید را نشان می‌داد. رادیوگرافی ســـینه بیمار فیلتراسیون دو طرفی را نشان می‌داد که حاکی از شوک ریه بود. او در بخش ICU بستری شد و در طول ۱۷ روز آهسته بهبود یافت. در روز سوم، بر روی صورت، بدنه و قســـمت‌های انتهایی اعضاء او پوســـته ریزی مشاهده شـــد و به تدریج در روز ۱۴ کف دســـت‌ها و پاهای او پوست اندازی کرد. تمام کشـــت‌ها منفـــی بودند، بجز گلو و واژن که اســـتافیلوکوکوس اورئوس از آن‌ها ایزوله شده بود. این مورد تظاهر اولیه TSS، مســـمومیت چند عضـــوی و دوره بهبودی طولانی را نشان می‌دهد.

چرک (پوســـتول) بر روی یک پایه اریتماتوز ایجاد می‌شود. وزیکول‌های متعدد در مراحل مختلف بیماری شایع می‌باشند و سبب گســـترش ثانویه به نواحی پوستی مجاور می‌شوند (شـــکل ۶–۱۵). زردزخم معمولا توســـط استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد می‌شـــود، اگرچه اســـترپتوکوکوس گروه A، همراه با استافیلوکوکوس اورئوس یا بدون آن در ۲۰ درصد موارد مسئول زردزخم می‌باشند.

فولیکولیـــت (Folliculitis) یـــک عفونـــت چرکی در فولیکول‌های مو می‌باشـــد. پایه فولیکول برآمده و ســـرخ می‌شود و زیر سطح اپیدرم مقدار کمی چرک دیده می‌شود. اگر این در پایه مژه رخ دهد، گل مژه (Stye) نامیده می‌شود. فورنکل‌هـــا (Furnucles) (جوش‌ها) یک توسعه فولیکولیت می‌باشـــد که متشـــکل از نودول‌های بزرگ دردناک حاوی مجموعه ای از بافت‌های مرده و نکروتیک در بخش زیرین می‌باشـــد. این نودول‌ها می‌توانند خـــود به خود و یا پس از برش جراحی خالی شوند.

کربونکل‌ها (Carbuncles) زمانی که فورنکل‌ها رشـــد می‌کنند و به درون بافت‌های زیر جلدی عمیق‌تر گسترش می‌یابند، رخ می‌دهد (شـــکل ۷–۱۵). مجاری سینوســـی



شکل ۵-۱۵. سندروم شوک توکسیک. موردی از عفونت مرگبار با درگیری پوستی و بافت‌های نرم نشان داده می‌شود.

چندگانه معمولا وجود دارند. برخلاف بیماران دارای فولیکولیت و فورنکل، بیماران دارای کربونکل تب و لرز دارند که خود حاکی از گسترش سیستمیک استافیلوکوکوس‌ها از طریق باکتریمی به دیگر بافت‌ها می‌باشد.

عفونت‌های زخم استافیلوکوکوسی نیز پس از عمل جراحی یا یک ضربه که در آن ارگانیسم‌های کلونیزه کننده پوست به درون زخم وارد می‌شوند، رخ می‌دهند. در شخص دارای ایمنی نرمال، استافیلوکوکوس معمولا نمی‌تواند عفونت ایجاد کند، مگر اینکه یک جسم خارجی (مانند بخیه، خاک یا خرده‌های اشیاء) در زخم حضور داشته باشد. عفونت‌ها بوسیله ادم، اریتما، درد و تجمع مواد چرکی مشخص می‌شود. اگر زخم دوباره باز شود و ماده خارجی برداشته شده و چرک خارج گردد، عفونت کنترل می‌شود. اگر علائمی از قبیل تب و کسالت دیده شود یا علی رغم تدابیر موضعی زخم بهبود نیابد، درمان آنتی بیوتیکی علیه استافیلوکوکوس اورئوس آغاز می‌شود.

با گسترش سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) در اجتماع، این ارگانیسم‌ها اینک شایع‌ترین دلیل عفونت‌های پوست و بافت نرم در بیماران مراجعه کننده به بخش‌های اورژانس بیمارستان در آمریکا



شکل ۶-۱۵. زردزخم پوستولار. به وزیکول‌ها در مراحل مختلف پیشرفت از جمله وزیکول‌های پر از چرک بر روی یک پایه اریتماتوز و زخم‌های خشک کبره بسته، توجه کنید.

می‌باشند.

باکتریمی و اندوکاردیت

استافیلوکوکوس اورئوس یک عامل شایع باکتریمی می‌باشد (مورد بالینی ۳-۱۵). اگرچه باکتریمی‌های ایجاد شونده توسط اکثر دیگر ارگانیسم‌ها از یک کانون قابل شناسایی عفونت از قبیل عفونت ریه‌ها، مجرای ادراری یا مجرای معدی-روده ای منشاء می‌گیرند، کانون اولیه عفونت در حدود یک سوم بیماران مبتلا به باکتریمی‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس ناشناخته می‌باشد. به احتمال فراوان گسترش عفونت به خون از طریق عفونت پوستی به ظاهر بی خطر انجام می‌شود. بیش از ۵۰ درصد موارد باکتریمی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس در بیمارستان پس از عمل جراحی یا استفاده مستمر از کتتر درون وریدی آلوده ایجاد می‌شوند. باکتریمی‌های استافیلوکوکوس اورئوس، خصوصا موارد بلند مدت، با گسترش به دیگر نقاط بدن از جمله قلب همراه هستند.

اندوکاردیت حاد ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس

مورد بالینی ۳-۱۵. اندوکاردیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس

Chen و Li، زنی ۲۱ ساله را توصیف کردند که دارای سابقه اعتیاد درمان وریدی، ایدز و شمارش CD4 برابر ۴۰۰ سلول در هر میلی متر مکعب بود که مبتلا به اندوکاردیت ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس اورئوس شده بود. بیمار سابقه یک هفته ای از تب، درد سینه و هموپتزی داشت. معاینه فیزیکی یک صدای خفه پان سیستولیک ۳/۶ و صدای خس خس در هر دو ریه را نشان می‌داد. در رادیوگرافی سینه زخم‌های حفره ای باکتریایی چندگانه مشاهده می‌شد و کشت خون و خلط برای استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی سیلین مثبت بود. بیمار به مدت ۶ هفته با اگزاسیلین درمان شد و اندوکاردیت و آبسه‌های ریوی برطرف شد. این مورد شروع حاد اندوکاردیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس و فراوانی مشکلات ناشی از آمبولی سپتیک را نشان می‌دهد.

اورئوس یک بیماری خطرناک با میزان مرگ و میر نزدیک به ۵۰ درصد می‌باشد. اگرچه بیماران مبتلا به اندوکاردیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس ممکن است در ابتدا علائم غیر اختصاصی شبیه به آنفلوانزا داشته باشند، شرایط آن‌ها به سرعت رو به وخامت می‌رود و اختلال در بازده قلبی و شواهد محیطی از آمبولی سپتیک را شامل می‌شود. اگر مداخلات مناسب پزشکی و جراحی فورا انجام نشود، پیش آگهی بیمار ضعیف می‌باشد. یک مورد استثناء از این، اندوکاردیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس در معتادان تزریقی می‌باشد که در آن‌ها بیماری به صورت نرمال سمت راست قلب (دریچه سه لتی (Tricuspid Valve)) را نسبت به سمت چپ بیشتر درگیر می کند. علائم اولیه بیماری ممکن است خفیف باشد، اما معمولا تب و لرز و درد سینه پلوریتیک که بوسیله آمبولی ریوی ایجاد می‌شود، دیده می‌شود. درمان بالینی اندوکاردیت حائز اهمیت است اگرچه مشکلاتی که در نتیجه گسترش ثانویه عفونت به دیگر اعضاء رخ می‌دهد، شایع است.

پنومونی و امپیما

بیماری تنفسی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس پس از آسپیراسیون ترشحات دهانی یا توسط گسترش خونی ارگانیسم



شکل ۷-۱۵. کربونکل ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس*. این کربونکل بر روی نشیمنگاه طی دوره ای ۷ تا ۱۰ روزه ایجاد شد و نیاز به تخلیه بوسیله جراحی به همراه درمان آنتی بیوتیکی داشت.

از محلی مشخص، ایجاد می‌شود. پنومونی آسپیراسیون (Aspiration Pneumonia) در افراد بسیار کم سن و سال، کهن سالان و بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس، آنفلونزا، بیماری ریوی انسدادی مزمن و برونشکتازی دیده می‌شود. تظاهرات بالینی و رادیوگرافی پنومونی منحصر به فرد نیست. بررسی رادیوگرافی حضور ترشحات تکه ای با سفتی یا آبسه‌ها را نشان می‌دهد که آبسه‌ها با توانایی ارگانیسم برای تولید توکسین‌های سایتوتوکسیک و آنزیم‌ها و تشکیل آبسه‌های موضعی همخوانی دارد. پنومونی هماتوجنوس (Hematogenous Pneumonia) برای بیماران مبتلا به باکتریمی یا اندوکاردیت شایع می‌باشد. MRSA اکتسابی از جامعه (Community-acquired MRSA) مسئول فرم شدید پنومونی نکروز دهنده (Necrotizing Pneumonia) با هموپتزی عظیم، شوک سپتیک و میزان مرگ و میر بالا می‌باشد. اگرچه این بیماری اغلب در کودکان و بزرگسالان جوان گزارش شده است، امّا محدود به این گروه‌های سنی نمی‌باشد.

امپیما (Empyema) در ۱۰ درصد بیماران مبتلا به پنومونی دیده می‌شود و استافیلوکوکوس اورئوس مسئول یک سوم کل موارد می‌باشد. از آنجایی که ارگانیسم می‌تواند در نواحی حفره ای کوچک جمع شود، تخلیه مواد چرکی گاهی اوقات مشکل است.

استئومیلیت و آرتریت سپتیک

استئومیلیت (Osteomyelitis) ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس می‌تواند نتیجه انتشار خونی به استخوان یا می‌تواند عفونت ثانویه ناشی از یک ضربه یا گسترش بیماری از ناحیه مجاور باشد. گسترش خونی در کودکان معمولا نتیجه عفونت پوستی استافیلوکوکوسی می‌باشد و معمولا ناحیه متافیز استخوان‌های دراز، که ناحیه‌ای به شدت عروقی از رشد استخوانی است، را درگیر می‌کند. این عفونت شروعی ناگهانی دارد و با درد در ناحیه استخوان درگیر شده و تب بالا همراه است. در تقریبا ۵۰ درصد موارد کشت‌های خون مثبت می‌باشند.

اوستئومیلیت هماتوجنوس که در بزرگسالان دیده می‌شود معمولا در فرم اوستئومیلیت مهره ای رخ می‌دهد و ندرتا به فرم عفونت استخوان‌های بلند ظاهر می‌شود. کمر درد شدید همراه با تب از جمله علائم اولیه این بیماری است. شواهد رادیوگرافی استئومیلیت در کودکان و بزرگسالان پس از ۲ تا ۳ هفته بعد از بروز علائم اولیه، دیده نمی‌شوند. مرکز استئومیلیت استافیلوکوکوسی یک آبسه برودی (Brodie Abscess) می‌باشد که در ناحیه متافیز یک استخوان دراز ایجاد می‌شود و فقط در بزرگسالان رخ می‌دهد. استئومیلیت استافیلوکوکوسی که بعد از ضربه یا عمل جراحی رخ می‌دهد معمولا به همراه التهاب و ترشح چرکی از زخم یا مجرای سینوسی روی استخوان عفونی است. از آنجایی که عفونت استافیلوکوکوسی ممکن است محدود به زخم باشد، ایزوله کردن ارگانیسم از این ناحیه دال بر درگیری استخوان نمی‌باشد. با درمان آنتی بیوتیکی مناسب و جراحی میزان بهبودی برای استئومیلیت استافیلوکوکوسی عالی می‌باشد.

استافیلوکوکوس اورئوس عامل عمده آرتریت سپتیک (Septic Arthritis) در کودکان کم سن و سال و بزرگسالانی است که تزریق‌های داخل مفصلی دریافت می‌نمایند یا دارای مفاصل غیر عادی مکانیکی می‌باشند. درگیری ثانویه مفاصل چندگانه نشانه گسترش خونی از کانون موضعی می‌باشد. در افرادی که از لحاظ جنسی فعال هستند *نایسریا گونوره* (*Neisseria gonorrhoeae*) به عنوان شایع‌ترین عامل آرتریت سپتیک جایگزین استافیلوکوکوس اورئوس شده است. آرتریت استافیلوکوکوسی بوسیله مفصلی اریتماتوز دردناک به همراه مواد چرکی به دست آمده هنگام آسپیراسیون، مشخص می‌شود. عفونت معمولا در مفاصل بزرگ (مانند شانه، زانو، لگن، بازو) دیده می‌شود. بهبودی در کودکان عالی است، اما در بزرگسالان بستگی به طبیعت بیماری زمینه ای و وقوع مشکلات عفونی ثانویه دارد.

استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و دیگر استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی

اندوکاردیت

استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، *استافیلوکوکوس لوگدوننسیس* و دیگر استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی مرتبط می‌توانند دریچه‌های قلبی مصنوعی و در موارد نادری دریچه‌های قلبی طبیعی را عفونی کنند (مورد بالینی ۴-۱۵). عفونت دریچه‌های طبیعی ناشی از تجمع ارگانیسم‌ها روی دریچه قلبی آسیب دیده می‌باشد (مانند یک نقص مادرزادی، آسیب ایجاد شده ناشی از بیماری روماتیسم قلبی). *استافیلوکوکوس لوگدوننسیس* گونه ای از استافیلوکوکوس است که بیشتر با اندوکاردیت دریچه طبیعی (native valve endocarditis) ارتباط دارد، اگرچه این بیماری معمولا توسط استرپتوکوکوس‌ها ایجاد می‌شود. برعکس، استافیلوکوکوس‌ها یک عامل اصلی اندوکاردیت دریچه‌های مصنوعی (Endocarditis of Artificial Valves) می‌باشند. ارگانیسم‌ها هنگام جایگزینی دریچه وارد می‌شوند و عفونت سیری مخفی دارد و علائم بالینی تا یک سال پس از عمل جراحی بروز نمی‌کنند. اگرچه دریچه قلب می‌تواند عفونی شود، اما اغلب عفونت در محلی که دریچه به بافت قلب دوخته شده است، ایجاد می‌شود. بنابراین عفونت با ایجاد آبسه منجر به جدایی دریچه در محل بخیه و نقص مکانیکی قلب می‌شود. پیش‌آگهی برای بیمارانی که دارای این عفونت هستند خوب نیست و تدابیر پزشکی و جراحی فوری حیاتی می‌باشد.

عفونت‌های کتتر و شانت

بیش از ۵۰ درصد تمام عفونت‌های کتتر و شانت توسط استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی ایجاد می‌شوند. این عفونت‌ها به دلیل اینکه کتترها و شانت‌های با زمان استقرار

مورد بالینی ۴-۱۵. اندوکاردیت ایجاد شده بوسیله استافیلوکوکوس لوگدوننسیس

Seenivasan و Yu، گزارشی معمول از اندوکاردیت دریچه طبیعی ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس لوگدوننسیس، یک استافیلوکوکوس کوآگولاز- منفی با تمایل برای ایجاد اندوکاردیت، دادند. زن ۳۶ ساله یک مصرف کننده کوکائین فعال بود که دچار ضعف حاد انتهاهای اعضاء سمت راست شده بود. در ۱۰ هفته گذشته تب با لرز، بی حالی و تنگی نفس داشته است. هنگام بستری در بیمارستان کاهش فشار خون، تاکی کاردی و دمای بدن ۳۹ درجه سانتی‌گراد، صدای خفه پان سایتولیک و هموپارزی سمت راست داشت. اسکن CAT مغز یک شکستگی بزرگ در گانگلیای پایه ای چپ نشان داد. چهار سری کشت خون برای استافیلوکوکوس لوگدوننسیس مثبت بودند. ایزوله‌ها نسبت به پنی‌سیلین مقاوم بود و برای تمام دیگر آنتی بیوتیک‌های آزمایش شده حساس بود. از آنجایی که بیمار به پنی‌سیلین حساسیت داشت، درمان با ونکومایسین و جنتامایسین شروع شد. بیمار در عرض ۳ روز تب خود را از دست داد و کشت‌های خون بعدی منفی بودند. پس از یک هفته جنتامایسین قطع شد و بیمار در مجموع ۶ هفته ونکومایسین دریافت کرد. در عرض ۷ ماه بعد، بیمار دچار برگشت خون دریچه میترال پیشرفته شد و نیاز به تعویض دریچه میترال بود. *استافیلوکوکوس لوگدوننسیس* در مقایسه با دیگر استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی خطرناک‌تر است و اغلب در دریچه‌های قلبی طبیعی بیماری ایجاد می‌کند. مشکلات ثانویه (مانند شکستگی مغز که توسط آمبولی سپتیک ایجاد شده) مکررا گزارش شده است.

طولانی به طور معمول برای تدابیر پزشکی بیماران مریض وخیم استفاده می‌شوند، به مشکل پزشکی عمده تبدیل شده‌اند. استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی خصوصا برای ایجاد این عفونت‌ها به خوبی آداپته شده اند، زیرا قادر به تولید اسلایم پلی ساکاریدی می‌باشند که آن‌ها را به کتترها و شانت‌ها متصل می کند و در برابر آنتی بیوتیک‌ها و سلول‌های التهابی از آن‌ها حفاظت می‌کند. در بیماران مبتلا به عفونت کتترها و شانت‌ها، باکتریمی دیده می‌شود زیرا ارگانیسم‌ها به خون دسترسی مداوم دارند. در بیماران با بیماری طولانی مدت گلومرولونفریت وابسته به کمپلکس ایمنی رخ می‌دهد.

عفونت‌های مفصل مصنوعی

عفونت‌های مفصل‌های مصنوعی بویژه ران می‌تواند توسط استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی ایجاد شود. بیمار معمولا تنها دچار درد موضعی و نقص مکانیکی مفصل می‌شود. علائم سیستمیک از قبیل تب و لکوسیتوز شایع نیستند و کشت‌های خون معمولا منفی است. درمان شامل تعویض مفصل و درمان آنتی‌بیوتیکی می‌باشد. خطر عفونت مجدد مفصل جدید در این قبیل بیماران به طور قابل ملاحظه افزایش می‌یابد.

عفونت‌های مجرای ادراری

استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس توانایی ایجاد عفونت مجرای ادراری در زنان جوان فعال از لحاظ جنسی را دارد و به ندرت مسئول عفونت در دیگر بیماران می‌باشد. همچنین بصورت غیر شایع به عنوان یک کلونیزه کننده فاقد علامت مجرای ادراری یافت می‌شود. زنان مبتلا به این عفونت معمولا دارای دیسوری (درد هنگام ادرار کردن)، پیوری (چرک در ادرار) و ارگانیسم‌های متعدد در ادرار هستند. بیماران معمولا به سرعت به آنتی بیوتیک‌ها جواب می‌دهند و عفونت مجدد غیر شایع است.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

استافیلوکوکوس‌ها کوکسی گرم مثبت می‌باشند که هنگام رشد روی محیطهای آگار بصورت خوشه‌ای دیده می‌شوند، اما معمولا در نمونه‌های بالینی بصورت سلول‌های منفرد یا گروه‌های کوچک ارگانیسم مشاهده می‌گردند. شناسایی موفقیت آمیز ارگانیسم‌ها در نمونه‌های بالینی بستگی به نوع عفونت (مثلا آبسه، باکتریمی، زرد زخم) و کیفیت مواد ارسال شده برای آزمایش دارد. اگر کلنسین با سواپ یا کورت پایه آبسه را خراش دهد میزان فراوانی از ارگانیسم‌ها باید در نمونه رنگ آمیزی گرم شده، مشاهده شود. چرک آسپیره شده یا نمونه‌های سطحی جمع‌آوری‌شده با سواب‌ها اصولا از مواد نکروتیک همراه با ارگانیسم‌های نسبتا کمی تشکیل شده است، بنابراین این نمونه‌ها مفید

نمی‌باشند. معمولا ارگانیسم‌های کمی در خون بیماران مبتلا به باکتریمی دیده می‌شود (به طور میانگین کمتر از یک ارگانیسم در هر میلی‌لیتر خون)، بنابراین نمونه‌های خون باید کشت داده شوند، امّا خون بررسی‌شده به وسیله رنگ گرم مفید نمی‌باشد. استافیلوکوکوس‌ها در نازوفارنکس بیماران مبتلا به SSSS و در واژن بیماران مبتلا به TSS دیده می‌شود، اما این استافیلوکوکوس‌ها را نمی‌توان از ارگانیسم‌هایی که بصورت نرمال در این مکان‌ها کلونیزه می‌شوند، افتراق داد. تشخیص این بیماری‌ها توسط تظاهر بالینی بیمار همراه با ایزوله کردن استافیلوکوکوس اورئوس در کشت تاییدی صورت می‌پذیرد. استافیلوکوکوس‌ها را می‌توان در مسمومیت غذایی بوسیله تظاهر بالینی بیمار (مانند شروع سریع استفراغ و دردهای شکمی) و سابقه خوردن غذای خاص (مانند گوشت خوک نمک زده شده) تشخیص داد. رنگ آمیزی‌های گرم نمونه‌های غذا یا مدفوع بیمار معمولا مفید نمی‌باشند.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

تست‌های تجاری تکثیر اسید نوکلئیک برای تشخیص و شناسایی مستقیم *استافیلوکوکوس اورئوس* در نمونه‌های بالینی، موجود می‌باشند. با این وجود این تست‌ها جهت شناسایی استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی‌سیلین (MSSA) و MRSA در نمونه‌های بینی برای ناقل این باکتری‌ها شناسایی بیماران در خطر بالای گسترش بیماری استافیلوکوکی (مثلاً باکتریمی، عفونت‌های زخم جراحی) در طی بستری شدن در بیمارستان هستند استفاده می‌شوند.

کشت

نمونه‌های بالینی را باید روی محیط‌های آگار از نظر تغذیه‌ای غنی شده با خون گو سفند کشت داد. استافیلوکوکوس به سرعت بر روی محیط‌های غیر انتخابی که به طور هوازی یا غیر هوازی انکوبه شده‌اند رشد می‌کند و در عرض ۲۴ ساعت کلونی‌های نرم و بزرگ دیده می‌شود (شکل ۸-۱۵). همانطور که قبلا ذکر شد، کلونی‌های استافیلوکوکوس اورئوس به تدریج زرد رنگ می‌شوند، خصوصا هنگامی که کشت‌ها در دمای اتاق انکوبه شوند.

تقریبا تمام ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس و برخی سویه‌های استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی بر روی آگار خون گوسفند همولیز ایجاد می‌کنند. همولیز توسط سایتوتوکسین‌ها بویژه آلفاتوکسین (alpha toxin) ایجاد می‌شود. اگر در نمونه (مثلا نمونه زخم یا تنفس) ترکیبی از ارگانیسم‌ها موجود باشد، استافیلوکوکوس اورئوس می‌تواند به طور انتخابی روی محیط‌های مختلف اختصاصی شامل کروموژنیک آگار (در اینجا کلونی‌های استافیلوکوکوس اورئوس دارای رنگ خاصی هستند) یا مانیتول سالت آگار (Mannitol-salt Agar) که با مانیتول (توسط استافیلوکوکوس اورئوس، اما نه به وسیله بیشتر دیگر استافیلوکوکوس‌ها، تخمیر می‌شود) و کلرید سدیم ۷/۵ درصد (رشد اکثر ارگانیسم‌های دیگر را متوقف می‌کند) غنی شده است، رشد کند.

شناسایی

از تست‌های بیوشیمیایی نسبتا ساده (مانند واکنش‌های مثبت برای کوآگولاز، پروتئین A ، نوکلئاز مقاوم به حرارت و تخمیر مانیتول) می‌توان برای تشخیص *استافیلوکوکوس اورئوس* استفاده نمود. شناسایی استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی پیچیده‌تر می‌باشد و نیاز به استفاده از سیستم‌های تشخیصی تجاری یا شناسایی ژن‌های اختصاصی گونه به وسیله تکنیک‌های تعیین توالی اسید نوکلئیک دارند. کلونی‌های شبیه استافیلوکوکوس اورئوس در اغلب آزمایشگاه‌ها بوسیله مخلوط نمودن سوسپانسیون ارگانیسم‌ها با یک قطره از پلاسما و مشاهده لخته شدن ارگانیسم‌ها (تست کوآگولاز مثبت)، تشخیص داده می‌شود. به طور جایگزین پلاسمای ریخته شده در یک لوله آزمایش نیز می‌تواند با ارگانیسم تلقیح گردد و در ۴ و ۲۴ ساعت برای تشکیل لخته بررسی شود (تست کوآگولاز لوله‌ای مثبت). شناسایی استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی پیچیده‌تر است و به طور سنتی نیاز به استفاده از سیستم‌های شناسایی تجاری یا شناسایی ژن‌های اختصاصی گونه به وسیله تکنیک‌های توالی‌یابی اسیدنوکلئیک می‌باشد. اخیراً اسپکترومتری جرمی برای شناسایی این باکتری‌ها و همچنین بسیاری از گونه‌های دیگر ارگانیسم‌ها با صحت سطح بالا و به دست آمدن نتایج در زمان سریع (معمولاً

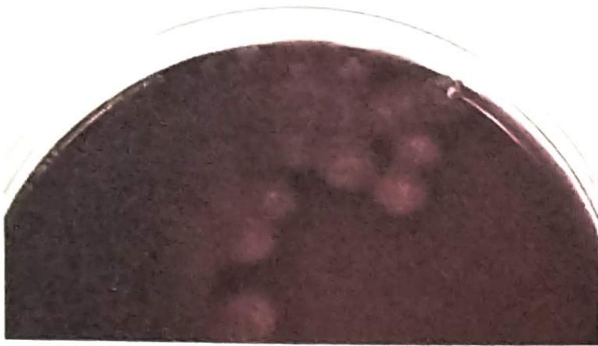
در طی چند دقیقه شناسـایی می‌شـوند) استفاده می‌گردد. از نظـر تاریخی آنالیز DNA ژنومی به وسـیله پالس فیلد ژل الکتروفورز یا تکنیک مشـابه متداول‌ترین روش مورد استفاده برای شناسـایی ایزوله‌ها در سـطح زیرگونه بود، از اینـرو، توالی‌یابی تمام ژنوم به سـرعت به عنوان روش ترجیحی برای سـاب تایپینگ ارگانیسم‌ها جهت مطالعات اپیدمیولوژیک تبدیل شده است.

شناسایی آنتی‌بادی

آنتی‌بادی‌های علیه اسیدهای تایکوئیک دیواره سلول در اکثر بیماران مبتلا به عفونت‌های طولانی مدت ناشی از اسـتافیلوکوکوس اورئوس دیده می‌شوند. با این وجود، این آزمایش به دلیل اینکه نسبت به کشت و تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک از حساسیت کمتری برخوردار است، در اغلب بیمارستان‌ها منسوخ شده است.

درمان، پیشگیری و کنترل

پس از کشـف پنی‌سیلین اسـتافیلوکوکوس‌ها سریعا نسبت به آن مقاوم شدند و امروزه کمتر از ۱۰ درصد سویه‌ها به این آنتی بیوتیک حسـاس هسـتند. این مقاومت توسط پنی‌سـیلیناز (بتا لاکتاماز اختصاصی برای پنی‌سـیلین‌ها) واسـطه‌گری می‌شـود، که حلقه بتالاکتام پنی‌سـیلین را هیدرولیز می‌کند. به دلیل مشـکلات ایجاد شـده توسط اسـتافیلوکوکوس‌های مقاوم به پنی‌سیلین، پنی‌سیلین‌های نیمه سـنتتیک مقاوم به هیدرولیـز بتالاکتاماز (مانند متی سیلسن، نافسیلین، اگزاسیلین، دیکلواگزاسیلین) پدید آمدند. متأسفانه استافیلوکوکوس‌ها نسبت به این آنتی بیوتیک‌ها نیز مقاومت پیدا کردند. در حال حاضر اکثریت *استافیلوکوکوس اورئوس* مسئول عفونت‌های بیمارستانی و اکتسابی از جامعه نسبت به این پنی‌سیلین‌های نیمه سنتتیک مقاوم هستند و این سویه‌های MRSA نسـبت به تمام آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام (یعنی پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و کارباپنم‌ها) مقاوم هسـتند. در یک جمعیت مقاوم ممکن اسـت همه باکتری‌ها مقاومت خود را در تست‌های سنجش حساسیت سنتی (مقاومـت ناهمگون (Heterogeneous Resistance))



شـکل ۸-۱۵. رشد *استافیلوکوکوس اورئوس* بر روی پلیت آگار خون گوسفند. به کلونی‌ها بزرگ و بتا همولیتیک توجه کنید.

نشـان ندهند، بنابراین روش قطعی برای شناسـایی یک ایزوله مقاوم، شناسایی ژن‌های *mecA* و *mecC* است که کد کننده پروتئین‌های متصل شـونده به پنی‌سیلین (PBP2a) اعطا کننده مقاومت می‌باشد.

بیماران مبتلا به عفونت‌های موضعی پوسـت و بافت نرم معمولاً می‌توانند به وسـیله جراحی و تخلیه آبسـه‌ها درمان گردند. اگر عفونت ناحیه وسـیع‌تری را درگیر نماید یا علائم سیستمیک وجود دارند درمان آنتی‌بیوتیکی انجام می‌شود. از آنجایی که سویه‌های استافیلوکوکوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) مسئول بخش عمده‌ای از عفونت‌های اکتسابی از اجتماع و اکتسابی از بیمارستان می‌باشند، درمان تجربی باید شـامل آنتی‌بیوتیک‌های فعال علیه سویه‌های MRSA باشد. درمان خوراکی می‌تواند شامل تری‌متوپریم-سولفا متوکسازول، یک تتراسـایکلین طولانی اثر از قبیل داکسی‌سایکلین یا مینوسایکلین، کلیندامایسین یا لاینزولید باشـد. مقاومت به کلیندامایسین در برخی جوامع شایع بوده و اسـتفاده از لاینزولید به دلیل هزینه و سمیت آن محدود شـده است. ونکومایسین داروی انتخابی برای درمان درون وریدی می‌باشـد و داپتومایسین، تیگسـیکلین یا لاینزولید جایگزین‌های قابل قبولی می‌باشند.

استافیلوکوکوس‌ها توانایی فوق العاده‌ای در مقاومت به بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها از خود نشان داده‌اند. تا مدتی پیش تنها آنتی‌بیوتیکی که در مقابل استافیلوکوکوس فعال باقی مانده بود، ونکومایسـین بود، که اینک برای درمان عفونت‌های شدید استافیلوکوکوس مقاوم به متی سیلین استفاده می‌شود. متاسفانه ایزوله‌هایی از *استافیلوکوکوس اورئوس* یافت شده‌اند که دو نوع مقاومت نسـبت به ونکومایسـین از خود نشان

می‌دهند. مقاومت سطح پایین (Low-level Resistance) در گونه‌های استافیلوکوکوس اورئوس دارای دیواره سلولی ضخیم‌تر و نامنظم‌تر دیده می‌شود. فرض شده است که ونکومایسین در ماتریکس دیواره سلول به دام می‌افتد و قادر به رسیدن به غشاء سیتوپلاسمی جایی که می‌تواند سنتز دیواره سلولی را مختل کند، نمی‌باشد. مقاومت سطح بالا (High–level Resistance) توسط اپرون ژن *vanA* (*vanA* gene operon) صورت می‌گیرد که از انتروکوکوس‌های مقاوم به ونکومایسین گرفته می‌شود. این باکتری‌ها یک لایه پپتیدوگلیکان تغییر یافته دارند که به ونکومایسین متصل نمی‌شود. در حال حاضر این نوع مقاومت بسیار نادر است. اما، اگر این استافیلوکوکوس مقاوم شیوع پیدا کند درمان آنتی‌بیوتیکی این باکتری‌های کشنده، می‌تواند بسیار مشکل باشد.

استافیلوکوکوس‌ها ارگانیسم‌های در همه جا حاضر هستند که بر روی پوست و غشاهای موکوسی حضور دارند و ورود آن‌ها به داخل بدن اغلب از طریق زخم‌های پوستی رخ می‌دهد. با این وجود، تعداد ارگانیسم مورد نیاز برای ایجاد عفونت (دوز عفونی) عموما بالاست، مگر اینکه جسمی خارجی در زخم حضور داشته باشد (مانند خاک، تراشه یا بخیه‌ها). تمیز کردن درست زخم و استفاده از ضد عفونی کننده مناسب (مانند صابون جرم کش، محلول ید، هگزاکلروفن) از اکثر عفونت‌ها در افراد سالم جلوگیری خواهد کرد.

پیشگیری از گسترش شخص به شخص استافیلوکوکوس‌ها، دشوارتر می‌باشد. مثالی از این دست، عفونت‌های زخم جراحی است که توسط تعداد ارگانیسم‌های نسبتا اندکی ایجاد می‌شود، زیرا ممکن است اجسام خارجی و بافت مرده وجود داشته باشد. اگرچه استریل کردن محیط و پرسنل اتاق عمل واقع بینانه نیست، خطر آلودگی هنگام عمل جراحی از طریق شستن درست دست‌ها و پوشاندن سطوح پوستی نمایان شده، به طور چشمگیری کاهش می‌یابد. گسترش ارگانیسم‌های مقاوم به متی‌سیلین نیز می‌تواند از لحاظ کنترل دشوار باشد، زیرا ناقل فاقد علامت نازوفارنژیال شایع‌ترین منبع این ارگانیسم‌ها می‌باشد.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

مردی ۱۸ ساله هنگام بازی بسکتبال زمین خورد. زانوی او دردناک بود اما پوست روی آن پاره نشده بود. روز بعد زانو متورم و دردناک بود، در نتیجه به بخش اورژانس محل منتقل شد. مایع شفاف از زانوی او گرفته شد و پزشک درمان را از روی علائم تجویز کرد. دو روز بعد، تورم ادامه یافت و درد افزایش یافت و روی زانو اریتما تشکیل شد. از آنجایی که بیمار از لحاظ سیستمیک نیز احساس بیماری می‌کرد و دمای ۳۸/۸ درجه سانتی‌گراد داشت، دوباره به بخش اورژانس بازگشت. آسپیراسیون زانو مایع غیر شفاف نشان داد و کشت مایع و خون برای استافیلوکوکوس اورئوس مثبت بود.

۱. دو منبع احتمالی برای این ارگانیسم را نام ببرید؟
۲. استافیلوکوکوس‌ها، بیماری‌های متنوعی ایجاد می‌کنند از جمله عفونت‌های پوستی، اندوکاردیت، مسمومیت غذایی، SSSS و TSS. چگونه علائم بالینی این بیماری‌ها از عفونت در این بیماران متفاوت است؟ کدام از این بیماری‌ها مسمومیت می‌باشند؟
۳. چه توکسین‌هایی در بیماری‌های استافیلوکوکوسی دخیل می‌باشند؟ کدام آنزیم‌های استافیلوکوکوسی به عنوان فاکتورهای بیماریزایی معرفی شده اند؟
۴. کدام ساختارها در سلول استافیلوکوکوسی و کدام توکسین‌ها باکتری را از فاگوسیتوز محافظت می‌کنند؟
۵. آنتی بیوتیک انتخابی برای درمان عفونت‌های استافیلوکوکوسی کدام می‌باشد؟ (دو مثال بیاورید.)

پاسخ‌ها

۱. این بیمار مبتلا به آرتریت سپتیک ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* است. ارگانیسم می‌تواند به مفصل از طریق گسترش مستقیم از سطح پوست، به وسیله گسترش هماتوجنوس یا هنگامی که مایع سینوویال به صورت اولیه آسپیره شده بود، وارد شود. اگرچه باکتری گذرا با استافیلوکوکوس اورئوس می‌تواند رخ دهد، اما این خیلی غیرشایع است. بنابراین با عدم وجود شواهدی از عفونت استافیلوکوکوس اورئوس در جایگاهی دیگر (مثلا اندوکاردیت)، محتمل‌ترین منبع این ارگانیسم گسترش مستقیم از سطح پوست می‌باشد. حتی اگرچه سطح پوست به نظر رسد که سالم است، ضربه موضعی می‌تواند ارگانیسم‌ها را به بافت‌های عمیق‌تر پوست وارد نماید. راه دیگر اینکه باکتری‌های سطح پوست هنگامی که مایع تجمع یافته در ابتدا آسپیره شده بود وارد مفصل شده‌اند.

۲. بیماری‌های استافیلوکوکوسی می‌توانند به دو دسته تقسیم گردند: عفونت‌های چرکی موضعی و عفونت‌های مرتبط با توکسین منتشر. عفونت‌های پوستی (مانند زردزخم، فولیکولیت، فورنکل و کربونکل)، عفونت زخم، اندوکاردیت، پنومونی، امپیما، استئومیلیت و آرتریت سپتیک مثال‌هایی از عفونت‌های چرکی موضعی هستند. هر عفونت به وسیله تخریب بافتی و تشکیل آبسه مشخص می‌شود. SSSS، TSS و مسمومیت غذایی استافیلوکوکوسی مثال‌هایی از عفونت‌های مرتبط با توکسین می‌باشند. هر یک به وسیله علائم منتشر و عدم وجود چرک مشخص می‌گردند.

۳. *استافیلوکوکوس اورئوس* انواعی از توکسین‌های قوی را تولید می‌نماید. بیماری‌های مرتبط با توکسین منتشر به وسیله تولید توکسین اختصاصی یا گروهی از توکسین‌ها که به طور سیستمیک به داخل خون گسترش می‌یابند و مسئول علائم بالینی هستند، مشخص می‌شود. این توکسین‌ها شامل SSSS، توکسین‌های اکسفولیاتیو، TSST-1 ، TSS، (ETA، ETB) و مسمومیت غذایی، انتروتوکسین‌ها (A-R) می‌باشند. پنج گروه از توکسین‌های سایتولیتیک مسئول تخریب بافتی که از مشخصه‌های عفونت‌های چرکی استافیلوکوکوسی می‌باشد، هستند. این توکسین‌ها شامل آلفاتوکسین، بتاتوکسین (اسفنگومیلیناز C)، دلتاتوکسین، گاماتوکسین‌ها (۵ توکسین دو جزئی مختلف) و توکسین لوکوسیدین P-V با عفونت‌های برق‌آسا زخم و ریه مرتبط می‌باشد. انواعی از آنزیم‌های استافیلوکوکوسی که در ایجاد بیماری نقش دارند شامل کوآگولاز (متصل و آزاد)، کاتالاز، هیالورونیداز، فیبرینولیزین (استافیلوکیناز)، لیپاز، نوکلئاز و بتا-لاکتامازها می‌باشند.

۴. استافیلوکوکوس‌ها به وسیله کپسول خود از فاگوستیوز محافظت می‌شوند. کپسول یک اسلایم لایر می‌باشد که به صورت سست متصل شده و از مونوساکاریدها، پروتئین‌ها و پپتیدهای کوچک و پروتئین A تشکیل شده است.

۵. درمان مؤثر عفونت‌های استافیلوکوکوسی نیاز به تخلیه بخش‌های چرکی و آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر دارد. از آنجایی که مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها شایع است، تست‌های بی‌حساسیت آنتی‌بیوتیکی باید انجام شوند. تقریبا ۹۰ درصد استافیلوکوکوس‌ها بتا-لاکتامازها را تولید می‌نمایند، بنابراین پنی‌سیلین G مؤثر نمی‌باشد. پنی‌سیلین‌های مقاوم به بتالاکتاماز مثلا متی‌سیلین، اگزاسیلین، نافسیلین، دی‌کلوگزاسیلین) مؤثر هستند و اگر آنتی‌بیوتیک‌ها علیه باکتری‌ها فعال هستند، به عنوان داروهای انتخابی در نظر گرفته می‌شوند. اگر مقاومت مشاهده شد (در بسیاری از بیمارستان‌ها رایج است)، جهت درمان عفونت‌های استافیلوکوکوسی شدید از ونکومایسین باید استفاده شود.

فصل ۱۶ استرپتوکوکوس و انتروکوکوس

پسربچه‌ای ۸ ساله با تب خفیف و راش اریتروماتوز منتشر بر روی سینه خود به پزشک متخصص اطفال خود مراجعه کرده است. او این علائم را ۲ روز پس از اینکه از گلودرد دردناک شکایت داشت نشان داد. اگزودا روی ناحیه لوزه گلو وجود داشته و زبان او را پوشانده بود. در تشخیص بالینی به وسیله تست آنتی‌ژن مثبت برای استرپتوکوکوس گروه A روی نمونه گلو تب مخملک مورد تأیید قرار گرفت. جنس استرپتوکوکوس و انتروکوکوس شامل تعداد گونه‌های زیادی می‌باشند که می‌توانند طیف وسیعی از بیماری‌ها را ایجاد کنند.

۱. استرپتوکوکوس پایوژنز، استرپتوکوکوس آگالاکتیه و استرپتوکوکوس پنومونیه ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌ها می‌نمایند. چه بخش‌هایی از بدن انسان به طور نرمال با این گونه‌ها کلونیزه شده است؟
۲. استرپتوکوکوس‌های ویریدنس (استرپتوکوکوس‌هایی که آلفا - همولیتیک و غیرهمولیتیک هستند) به پنج گروه تقسیم‌بندی می‌گردند. این گروه‌ها کدامند و بیماری‌های اختصاصی مرتبط با هر گروه چیست؟
۳. انتروکوکوس مانند بسیاری از باکتری‌های دیگر، می‌تواند باعث عفونت‌های دستگاه ادراری شود، اما غالباً در بیماران بستری در بیمارستان، این مهم رخ می‌دهد، چه ویژگی‌هایی از این باکتری مسئول تمایل آن به ایجاد بیماری در این جمعیت می‌باشند؟
۴. کدام خصوصیات بیوشیمیایی جهت جدا کردن این باکتری‌ها از استافیلوکوکوس‌ها و استرپتوکوکوس‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند؟

پاسخ‌ها

۱. استرپتوکوکوس پایوژنز اوروفارنکس و سطح پوست را کلونیزه نموده و سبب فارنژیت، عفونت‌های پوست و بافت نرم و عفونت‌های غیرچرکی (تب روماتیسمی، گلومرولونفریت) می‌گردد. استرپتوکوکوس آگالاکتیه مجرای تناسلی خانم‌ها را کلونیزه نموده و سبب عفونت‌های نوزادان، همچنین عفونت‌ها در زنان باردار و بالغین مسن‌تر می‌شود، استرپتوکوکوس پنومونیه اوروفارنکس را کلونیزه می‌نماید و ایجاد پنومونی، سینوزیت، عفونت گوش میانی و مننژیت می‌کند.
۲. گروه آنژینوسوس- تشکیل آبسه، گروه میتیس- سپتی سمی در بیماران نوتروپنیک و اندوکاردیت، گروه سالیواریوس- اندوکاردیت، گروه موتانس- پوسیدگی دندان، گروه بوویس- باکتریمی مرتبط با سرطان معدی-روده‌ای و مننژیت.
۳. این باکتری‌ها به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده به طور متداول (اگزاسیلین، سفالوسپورین‌ها، آمینوگلیکوزیدها، ونکومایسین)، مقاوم می‌باشند، بنابراین عفونت‌ها اغلب در بیماران بستری‌شده برای دوره‌های طولانی‌مدت و دریافت‌کنندگان آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، دیده می‌شوند.
۴. استافیلوکوکوس‌ها برخلاف استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌ها کاتالاز مثبت هستند، انتروکوکوس‌ها PYR مثبت می‌باشند، اما بسیاری از استرپتوکوکوس‌ها (به استثنا استرپتوکوکوس پایوژنز) PYR منفی هستند مورفولوژی میکروسکوپی انتروکوکوس (کوکوس‌های گرم مثبت به صورت جفت جفت) نیز یکی از ویژگی‌هایی است که باعث تمایز آنها می‌شود (استافیلوکوکوس‌ها به صورت خوشه‌ها و اغلب استرپتوکوکوس‌ها به صورت زنجیره‌های طویل هستند).

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

استرپتوکوکوس پایوژنز (گروه A)

کلمات کلیدی

گروه A، فارنژیت، پیودرم، تب روماتیسمی، گلومرولونفریت.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکسی‌های گرم مثبت سریع‌الرشد که به صورت زنجیره‌ای آرایش یافته‌اند، کربوهیدرات اختصاصی گروه (آنتی‌ژن A) و پروتئین‌های اختصاصی تیپ (پروتئین M) در دیواره سلولی وجود دارند.
- بیماریزایی به‌وسیله توانایی در جلوگیری از فاگوسیتوز (عمدتاً به وسیله کپسول، پروتئین‌های M و شبه M، C5a پپتیداز واسطه‌گری می‌شود)، اتصال و تهاجم به سلول‌های میزبان (پروتئین M)، لیپوتایکوئیک اسید، (پروتئین F) و تولید توکسین‌ها (اگزوتوکسین‌های تبزا استرپتوکوکوسی، استرپتولیزین S، استرپتولیزین O، استرپتوکیناز، (DNase) تعیین می‌شود.

اپیدمیولوژی

- کلونیزاسیون گذرا در مجرای تنفسی فوقانی و سطح پوست اتفاق می‌افتد، بیماری توسط سویه‌هایی که اخیراً کسب شده‌اند ایجاد می‌شود (قبل از اینکه آنتی‌بادی‌های حفاظت‌کننده تولید شوند).
- فارنژیت و عفونت‌های بافت نرم به طور تیپیک توسط سویه‌های با پروتئین‌های M متفاوت ایجاد می‌شوند.
- گسترش از فردی به فرد دیگر از طریق قطرات تنفسی (فارنژیت) یا از طریق برش‌هایی در پوست پس از تماس مستقیم با فرد عفونی، وسایل یا ناقل بندپا اتفاق می‌افتد.
- افراد در خطر بالاتر ابتلا به بیماری شامل بچه‌های ۵ تا ۱۵ سال (فارنژیت)، بچه‌های ۲ تا ۵ سال با بهداشت فردی ضعیف (پیودرم)، بیماران باعفونت بافت نرم (سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکی)، بیماران با سابقه فارنژیت استرپتوکوکی (تب روماتیسمی، گلومرولونفریت) یا عفونت بافت نرم (گلومرولونفریت) هستند.

بیماری‌ها

- مسئول ایجاد بیماری‌های چرکی (فارنژیت، عفونت‌های بافت نرم، شوک توکسیک استرپتوکوکی) و بیماری‌های غیرچرکی (تب روماتیسمی، گلومرولونفریت) است.

تشخیص

- روش میکروسکوپی در تشخیص عفونت‌های بافت نرم مفید است، اما برای تشخیص بیماری‌های غیرچرکی یا فارنژیت مفید نمی‌باشند.
- تست‌های مستقیم برای آنتی‌ژن گروه A برای تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی مفید هستند.
- ایزوله‌ها به وسیله کاتالاز (منفی)، واکنش PYR مثبت (ال - پیرولیدونیل آریل آمیداز)، حساسیت به باسیتراسین، و وجود آنتی‌ژن اختصاصی گروه (آنتی‌ژن گروه A) شناسایی می‌شوند.
- تست آنتی استرپتولیزین O برای تأیید تب روماتیسمی یا گلومرولونفریت مرتبط با فارنژیت استرپتوکوکی مفید است، تست آنتی DNase B باید برای گلومرولونفریت مرتبط با فارنژیت یا عفونت‌های بافت نرم انجام شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- پنی‌سیلین V یا آموکسی سیلین برای درمان فارنژیت استفاده می‌شود، سفالوسپورین خوراکی یا ماکرولید برای بیمارانی که به پنی‌سیلین آلرژی دارند استفاده می‌گردد، پنی‌سیلین داخل وریدی به علاوه کلیندامایسین برای عفونت‌های سیستمیک استفاده می‌شود.
- انتقال اوروفارنژیال پس از درمان رخ می‌دهد که می‌تواند مجدداً درمان گردد، درمان برای انتقال فاقد علامت طولانی‌مدت توصیه نمی‌شود زیرا آنتی‌بیوتیک‌ها فلور محافظتی نرمال را از بین می‌برند.
- شروع نمودن درمان آنتی‌بیوتیکی در طی ۱۰ روز در بیماران مبتلا به فارنژیت از بروز تب روماتیسمی جلوگیری می‌کند.
- برای گلومرولونفریت درمان آنتی‌بیوتیکی اختصاصی یا پروفیلاکسی توصیه نمی‌شود.
- برای بیماران دارای سابقه تب روماتیسمی پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قبل از جراحی‌ها (مثلاً دندانی) که می‌توانند سبب ایجاد باکتریمی‌های منجرشونده به اندوکاردیت شوند لازم است.

استرپتوکوکوس آگالاکتیه (گروه B)

کلمات کلیدی

گروه B، بیماری نوزادی، غربالگری زنان باردار.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکسی‌های گرم مثبت سریع‌الرشد که به صورت زنجیره‌هایی آرایش یافته‌اند، کربوهیدرات اختصاصی گروه (آنتی‌ژن B) و کربوهیدرات‌های کپسولی اختصاصی تیپ (Ia، Ib، II تا VIII).
- بیماریزایی عمدتا به وسیله توانایی فرار از فاگوسیتوز (به واسطه کپسول) رخ می‌دهد.

اپیدمیولوژی

- کلونیزاسیون بدون علامت مجرای تنفسی فوقانی و مجرای ادراری - تناسلی.
- بیماری زودرس کسب‌شده توسط نوزادان از مادر در طی بارداری یا در زمان تولد.
- نوزادان در خطر بالاتر عفونت هستند اگر (۱) پارگی پیش از موعد غشاءها، بارداری طولانی‌مدت، تولد پیش از موعد یا بیماری استرپتوکوکی گروه B مادری منتشر اتفاق افتد و (۲) مادر فاقد آنتی‌بادی‌های اختصاصی تیپ و دارای سطوح پایین کمپلمان باشد.
- زنان با کلونیزاسیون تناسلی در خطر بیماری پس از زایمان هستند.
- مردان و زنان غیر باردار مبتلا به دیابت ملیتوس، سرطان، یا مصرف‌کنندگان الکل در خطر بالاتری جهت ابتلا به بیماری هستند.
- شیوع فصلی وجود ندارد.

بیماری‌ها

- مسئول بیماری نوزادی (بیماری زودرس و دیررس همراه با مننژیت، پنومونی، باکتریمی)، عفونت‌ها در زنان باردار (اندومتریت، عفونت‌های زخم، عفونت‌های مجرای ادراری)، و سایر بالغین (باکتریمی، پنومونی، عفونت‌های مفصل و استخوان، عفونت‌های پوست و بافت نرم) است.

تشخیص

- روش میکروسکوپی برای تشخیص مننژیت (مایع مغزی نخاعی)، پنومونی (ترشحات تنفسی تحتانی) و عفونت‌های زخم (اگزوداها) مفید است.
- تست‌های آنتی‌ژن حساسیت کمتری نسبت به روش میکروسکوپی دارند و نباید مورد استفاده قرار گیرند.
- کشت حساس‌ترین تست است، محیط انتخابی (یعنی LIM) برای شناسایی بهینه انتقال واژینال نیاز است.
- آزمایش‌های بر پایه واکنش زنجیره پلی‌مراز برای شناسایی انتقال واژینال در زنان باردار به صورت تجاری در دسترس هستند، هم‌اکنون برای بهینه حساسیت نیاز به استفاده از محیط غنی شده است.
- ایزوله‌ها به وسیله نشان دادن کربوهیدرات اختصاصی گروه دیواره سلولی یا تست مثبت تکثیر اسید نوکلئیک شناسایی می‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- پنی‌سیلین G داروی انتخابی است، درمان تجربی با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف (سفالوسپورین وسیع‌الطیف به علاوه آمینوگلیکوزید) تا زمانی که پاتوژن خاص شناسایی شود انجام می‌گردد، در بیماران مبتلا به عفونت‌های شدید از ترکیب پنی‌سیلین و آمینوگلیکوزید استفاده می‌شود، سفالوسپورین یا ونکومایسین برای بیمارانی که به پنی‌سیلین آلرژی دارند استفاده می‌گردند.
- برای نوزادان در خطر بالا پنی‌سیلین حداقل ۴ ساعت قبل از تولد باید داده شود.
- در حال حاضر واکسنی در دسترس نیست.

استرپتوکوکوس پنومونیه

کلمات کلیدی

دیپلوکوک‌ها، کپسول، پنومونی، مننژیت، واکسن.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکسی‌های گرم مثبت طویل که به صورت جفت جفت (دیپلوکوک) و زنجیره‌های کوتاه درکنار هم آرایش یافته‌اند. دیواره سلولی شامل تایکوئیک اسید غنی در فسفوریل کولین (پلی‌ساکارید C) است که برای فعالیت آنزیم اتولیتیک یعنی آمیداز لازم است.
- بیماریزایی به وسیله توانایی کلونیزه کردن اوروفارنکس (ادهسین‌های پروتئین سطحی)، گسترش به درون بافت به طور نرمال استریل (پنومولیزین، ایمونوگلوبولین A[Ig] پروتئاز)، تحریک پاسخ التهابی موضعی (تایکوئیک اسید، اجزاء پپتیدوگلیکان، پنومولیزین) و فرار از کشتار فاگوسیتی (کپسول پلی‌ساکاریدی) تعیین می‌شود.
- مسئول ایجاد پنومونی، سینوزیت، و عفونت گوش میانی، مننژیت، و باکتریمی است.

اپیدمیولوژی

- اغلب عفونت‌ها به وسیله گسترش اندوجنوس از نازوفارنکس کلونیزه شده یا اوروفارنکس به مکان دور (مانند ریه‌ها، سینوس‌ها، گوش‌ها، خون، مننژها) ایجاد می‌شوند، انتقال از فردی به فرد دیگر از طریق قطرات عفونی نادر است.
- کلونیزاسیون در کودکان کم‌سن و سال و تماس‌های آنها در بالاترین میزان است.
- افراد دارای سابقه بیماری مجرای تنفسی ویروسی یا سایر شرایط که با پاک‌سازی باکتریایی از مجرای تنفسی تداخل می‌کنند در خطر بالای بیماری ریوی هستند.
- بچه‌ها و افراد مسن در بیشترین خطر مننژیت هستند.
- افراد با اختلال هماتولوژیک (مانند بدخیمی، بیماری سلول داسی) یا عدم وجود طحال عملکردی در خطر سپسیس برق‌آسا هستند. در جلوگیری

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

از فاگوسیتوز (به واسطه کپسول) تعیین می‌شود. اگرچه ارگانیسم در همه جا حضور دارد اما بیماری در ماه‌های سرد شایع‌تر است.

تشخیص

- روش میکروسکوپی بسیار حساس است. همینطور کشت نیز بسیار حساس می‌باشد مگر اینکه بیمار با آنتی‌بیوتیک‌ها درمان شده باشد.
- تست‌های آنتی‌ژن برای پلی‌ساکارید C پنوموکوکی در مایع مغزی نخاعی (مننژیت) حساس هستند اما برای ادرار (مننژیت، پنومونی، سایر عفونت‌ها) حساس نمی‌باشند.
- تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک تست‌های انتخابی برای تشخیص مننژیت به ویژه در بیمارانی که با آنتی‌بیوتیک درمان شده‌اند، می‌باشند.
- کشت نیاز به استفاده از محیط‌های مغذی غنی‌شده (مانند آگار خون گوسفند) دارد، ارگانیسم به خیلی از آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار حساس است، بنابراین کشت در بیمارانی که به صورت جزئی درمان شده‌اند می‌تواند منفی شود.
- ایزوله‌ها به وسیله کاتالاز (منفی)، حساسیت به اپتوچین و حلالیت در صفرا شناسایی می‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- پنی‌سیلین داروی انتخابی برای سویه‌های حساس است، اگرچه مقاومت به طور فزاینده‌ای شایع می‌باشد.
- ونکومایسین همراه با سفتریاکسون برای درمان تجربی استفاده می‌شود، درمان تک دارویی با سفالوسپورین، فلوروکینولون یا ونکومایسین در بیماران عفونی‌شده با ایزوله‌های حساس می‌تواند استفاده شود.
- ایمن‌سازی با واکسن کونژوگه ۱۳ والانی برای تمام بچه‌های کمتر از ۲ سال توصیه می‌شود، واکسن پلی‌ساکاریدی ۲۳ والانی برای بالغین در خطر بیماری توصیه می‌گردد.

انتروکوکوس

کلمات کلیدی

- دیپلوکوک‌ها، ناقل معدی - روده‌ای، مقاومت دارویی، عفونت‌های مجرای ادراری، پریتونیت.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکسی‌های گرم مثبت که به صورت جفت جفت و زنجیره‌های کوتاه آرایش یافته‌اند (از نظر مورفولوژی شبیه استرپتوکوکوس پنومونیه هستند).
- دیواره سلولی با آنتی‌ژن اختصاصی گروه (گلیسرول تایکوئیک اسید گروه D).
- بیماریزایی به وسیله توانایی اتصال به سطوح میزبان و تشکیل بیوفیلم‌ها و به وسیله مقاومت آنتی‌بیوتیکی واسطه‌گری می‌شود.

اپیدمیولوژی

- مجراهای معدی - روده‌ای انسان‌ها و حیوانات را کلونیزه می‌کنند، اگر آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف جمعیت باکتریایی نرمال را از بین ببرد گسترش به دیگر سطوح مخاطی اتفاق می‌افتد.
- ساختار دیواره سلولی تیپیک باکتری‌های گرم مثبت است که به باکتری اجازه زنده ماندن روی سطوح محیطی برای دوره‌های طولانی را می‌دهد.
- اغلب عفونت‌ها اندوجنوس هستند (از فلور باکتریایی خود بیمار)، برخی عفونت‌ها از طریق انتقال فرد به فرد ایجاد می‌شوند.
- بیماران در خطر بالا شامل کسانی که برای دوره‌های طولانی در بیمارستان بستری می‌شوند و با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف (به ویژه سفالوسپورین‌ها که انتروکوکوس‌ها به طور طبیعی نسبت به آنها مقاوم هستند) درمان می‌گردند.

بیماری‌ها

- بیماری‌ها شامل عفونت‌های مجرای ادراری، پریتونیت (معمولاً چندمیکروبی)، عفونت‌های زخم، و باکتریمی همراه یا بدون اندوکاردیت می‌باشند.

تشخیص

- به راحتی روی محیط‌های غیر انتخابی رشد می‌کند، با استفاده از تست‌های ساده (کاتالاز منفی، ال - پیرولیدونیل آریل آمیداز مثبت، مقاومت به صفرا و اپتوچین) از ارگانیسم‌های مرتبط افتراق داده می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- برای درمان عفونت‌های شدید نیاز به ترکیب آمینوگلیکوزید همراه با یک آنتی‌بیوتیک فعال علیه دیواره (پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین یا ونکومایسین) است. عوامل دارویی جدیدتر برای درمان باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک شامل لاینزولید، داپتومایسین، تیگسیکلین و کوئینوپریستین/ دالفوپریستین استفاده می‌شوند.
- مقاومت آنتی‌بیوتیکی به هر یک از این داروها به طور فزاینده‌ای شایع است و عفونت‌های ناشی از بسیاری از ایزوله‌ها (به ویژه *انتروکوکوس فیسیوم*) با هیچ آنتی‌بیوتیکی قابل درمان نیستند.
- پیشگیری و کنترل عفونت‌ها نیاز به محدودیت‌های دقیق در استفاده دارویی و به کارگیری راهکارهای کنترل عفونت مناسب دارد.

جدول ۱-۱۶. استرپتوکوکوس‌های مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
استرپتوکوکوس (*Streptococcus*)	*streptus* به معنی نرم، *coccus* به معنی دانه یا حبه، (دانه نرم یا کوکسی، اشاره دارد به ظاهر طویل و زنجیره‌های انعطاف پذیر از کوکسی‌ها).
استرپتوکوکوس آگالاکتیه (*S. agalactiae*)	*agalactia* به معنی شیر خواه، (ایزوله اصلی که [*S.mastietidis* نامیده شد] عامل مستتیت گاوی بود).
استرپتوکوکوس کانستلاتوس (*S. constellatus*)	*costellatus* به معنی ستاره افشان (ایزوله اصلی در آگار فرو رفته و کلونی‌های کوچکی، کلونی بزرگ را احاطه می‌کنند، اطراف کلونی‌ها بر روی سطح یک پلیت آگار تشکیل ماهوار رخ نمی‌دهد).
استرپتوکوک‌آنژینوسوس (*S. anginosus*)	*anginosus* به معنی مرتبط با گلودرد
استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه (*S. dysgalactiae*)	*dys* به معنی بد، سخت، *galactia* به معنی وابسته به شیر (از دست رفتن ترشح شیر، ایزوله‌ها با مستتیت گاوی مرتبط می‌باشند).
استرپتوکوکوس گالولیتیکوس (*S. gallolyticus*)	*gallatum* به معنی گالات، *lyticus* به معنی شل کننده (قادر به هضم یا هیدرولیز متیل گالات (*Methyl gallate*).
استرپتوکوکوس اینترمدیوس (*S. intermedius*)	*intermedius* به معنی بینابینی (ابهام اولیه درباره اینکه آیا یک باکتری هوازی یا غیر هوازی است).
استرپتوکوکوس میتیس (*S. mitis*)	*mitis* به معنی خفیف (به اشتباه گمان می‌رفت عفونت‌های خفیف ایجاد می‌کند).
استرپتوکوکوس موتانس (*S. mutans*)	*mutans* به معنی درحال تغییر (کوکسی‌هایی که ممکن است شبیه باسیل به نظر بیایند، بویژه هنگامی که بصورت اولیه در کشت ایزوله می‌شوند).
استرپتوکوکوس‌پنومونیه (*S. pneumoniae*)	*pneumon* به معنی ریه‌ها (پنومونی ایجاد می‌کند).
استرپتوکوکوس پایوژنز (*S. pyogenes*)	*pyus* به معنی چرک، *gennaio* به معنی تولید کردن یا تولید کننده (تولید کننده چرک، به طور تیپیک با ایجاد چرک در زخم‌ها مرتبط است).
استرپتوکوکوس سالیواریوس (*S.salivarius*)	*salivarius* به معنی بزاقی (یافت شده در بزاق دهان).

جدول ۱-۱۶. استرپتوکوکوس‌های مهم (ادامه)

ارگانیسم	ریشه تاریخی
انتروکوکوس	*enteron* به معنی روده، *coccus* به معنی دانه (کوکسی روده ای).
انتروکوکوس فکالیس	*faecalis* به معنی مرتبط با مدفوع.
انتروکوکوس فیسیوم	*faecium* به معنی مرتبط با مدفوع.
انتروکوکوس گالیناروم	*gallinarum* یعنی مربوط به ماکیان (منبع اصلی آن روده‌های ماکیان اهلی بود).
انتروکوکوس کازلیفلاووس	*casseli* به معنی *flavus kassels* به معنی زرد (*kassels* زرد).

جنس‌های *استرپتوکوکوس* و *انتروکوکوس* مجموعه‌ای متنوع از کوکسی‌های گرم مثبت می‌باشند که بصورت تیپیک به شکل جفت یا زنجیره‌ای قرار گرفته‌اند (بر عکس دسته‌های تشکیل‌شونده به وسیله استافیلوکوکوس) (جدول ۱-۱۶). اکثر گونه‌ها بی‌هوازی اختیاری می‌باشند و برخی از آن‌ها فقط در اتمسفر حاوی دی اکسید کربن افزایش یافته (رشد کاپنوفیلیک [Capnophilic Growth]) رشد می‌کنند. احتیاجات تغذیه‌ای آن‌ها پیچیده است و برای جداسازی به محیط‌های غنی شده با سرم یا خون نیاز دارند. کربوهیدرات‌ها را تخمیر نموده، در نتیجه اسید لاکتیک تولید می‌کنند و برخلاف گونه‌های استافیلوکوکوس، استرپتوکوکوس‌ها و انتروکوکوس‌ها کاتالاز منفی (Catalase-negative) می‌باشند. تعداد جنس‌های کوکسی‌های گرم مثبت کاتالاز منفی که به عنوان پاتوژن‌های انسانی شناخته شده‌اند در حال افزایش است، با این وجود، *استرپتوکوکوس* و *انتروکوکوس* فراوان‌ترین جنس‌هایی هستند که جدا شده‌اند و شایع‌ترین جنس‌های مسئول بیماری انسان می‌باشند. سایر جنس‌ها نسبتاً غیر شایع هستند و در جدول ۲-۱۶ لیست شده‌اند اما راجع به آنها بیشتر بحث نمی‌شود.

طبقه‌بندی بیش از ۱۰۰ گونه در داخل جنس *استرپتوکوکوس* پیچیده است زیرا سه الگوی متفاوت که با یکدیگر هم پوشانی نیز دارند برای طبقه‌بندی ارگانیسم‌ها استفاده می‌گردد: (۱) خصو صیات سرولوژیک:

جدول ۲-۱۶. کوکسی‌های گرم مثبت، کاتالاز منفی و بیماری‌های آن‌ها

آبیوتروفیا	باکتریمی، اندوکاردیت (دریچه‌های طبیعی و مصنوعی) آبسه‌های مغزی اکتسابی از بیمارستان و عفونت‌های چشم.
آئروکوکوس	باکتریمی، اندوکاردیت و عفونت‌های مجرای ادراری.
انتروکوکوس	باکتریمی، اندوکاردیت و عفونت‌های مجرای ادراری، عفونت‌های زخم.
گرانولیکاتلا	باکتریمی، اندوکاردیت (دریچه‌های طبیعی و مصنوعی) و عفونت‌های چشم.
لاکتوکوکوس	باکتریمی در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی، اندوکاردیت (دریچه‌های طبیعی و مصنوعی) عفونت‌های مجرای ادراری و اوستئومیلیت.
لوکونوستوک	عفونت‌های فرصت طلب شامل باکتریمی، عفونت‌های زخم، عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی و پریتونیت.
پدیوکوکوس	عفونت‌های فرصت طلب شامل باکتریمی در بیماران شدیدا دارای نقص سیستم ایمنی.
استرپتوکوکوس	به جدول‌های ۳-۱۶ و ۴-۱۶ مراجعه کنید.

گروه‌بندی‌های لانسفیلد (در اصل A تا W)، (۲) الگوهای همولیتیک: همولیز کامل(بتا [β])، همولیز ناقص (آلفا[α]) و عدم همولیز (گاما [γ])، و (۳) خصوصیات‌های بیوشیمیایی (فیزیولوژیک). اگرچه این بسیار ساده نمودن می‌باشد، امّا این کاربردی است که در نظر گرفته شود استرپتوکوکوس‌ها به دو گروه تقسیم‌بندی شده‌اند: (۱) استرپتوکوکوس‌های بتاهمولیتیک که توسط گروه‌بندی لانسفیلد طبقه‌بندی شده‌اند و (۲) استرپتوکوکوس‌های آلفاهمولیتیک یا گاما-همولیتیک که به وسیله آزمایش بیوشیمیایی تقسیم‌بندی شده‌اند. استرپتوکوکوس‌های گاما-همولیتیک مجموعاً تحت عنوان استرپتوکوکوس‌های ویریدنس (Viridans Streptococci) نامیده می‌شوند، این نام از ویریدیس (Viridis) (در لاتین به معنای سبز می‌باشد) گرفته شده و اشاره به پیگمان سبز ایجادشونده در نتیجه همولیز ناقص روی بلاد آگار می‌باشد.

ربکا لانسفیلد (Rebecca Lancefield) الگوی طبقه‌بندی سرولوژیک را در سال ۱۹۳۳ ابداع کرد. سویه‌های بتا-همولیتیک دارای آنتی‌ژن‌های دیواره سلولی اختصاصی گروه می‌باشند که بیشتر آن‌ها کربوهیدرات‌ها (Carbohydrates) هستند. این آنتی‌ژن‌ها را می‌توان به سهولت توسط آزمایش‌های ایمونولوژیک شناسایی کرد و برای تشخیص سریع برخی پاتوژن‌های مهم استرپتوکوکوسی مفید می‌باشند. برای مثال استرپتوکوکوس پایوژنز (در الگوی تایپ بندی لانسفیلد به عنوان گروه A استرپتوکوکوس طبقه‌بندی شده است) عامل فارنژیت استرپتوکوکوسی (گلودرد استرپتوکوکسی (Strep throat)) می‌باشد. آنتی‌ژن گروه برای این ارگانیسم مستقیما از نمونه‌های سواپ گلو گرفته شده، توسط ایمونواسی‌های سریع شناسایی می‌شود و تست تشخیصی متداولی در بیمارستان و آزمایشگاه‌های بالینی می‌باشد. الگوی تایپ‌بندی لانسفیلد عمدتا برای تعداد معدودی از گونه‌های استرپتوکوکوس (نظیر آن‌هایی که در گروه‌های A، B، C، F و G می‌باشند، جدول ۳-۱۶) استفاده می‌شود.

انتروکوکوس‌ها (کوکسی‌های روده‌ای) پیش از این به عنوان استرپتوکوکوس‌های گروه D تقسیم‌بندی شده‌اند زیرا آنها دارای آنتی‌ژن دیواره سلولی گروه D یعنی گلیسرول تایکوئیک اسید (Glycerol Teichoic Acid) مشترک با سایر استرپتوکوکوس‌ها می‌باشند. در سال ۱۹۸۴ انتروکوکوس‌ها در داخل جنس جدید یعنی *انتروکوکوس* مجددا طبقه‌بندی شدند و هم‌اکنون ۵۴ گونه در این جنس وجود دارد، اگرچه گونه‌های نسبتا اندکی پاتوژن‌های انسانی مهم هستند. شایع‌ترین گونه‌های جدا شده و بالینی مهم انتروکوکوس فکالیس و انتروکوکوس فیسیوم می‌باشند. انتروکوکوس گالیناروم و انتروکوکوس کازلیفلاووس نیز کلونیزه‌کننده‌های شایع مجرای روده‌ای انسان هستند و به دلیل اینکه به طور ذاتی مقاوم به ونکومایسین می‌باشند حائز اهمیت هستند.

استرپتوکوکوس‌های ویریدنس به پنج گروه مجزا از نظر بالینی تقسیم شده‌اند (جدول ۴-۱۶). برخی گونه‌های استرپتوکوکوس‌های ویریدنس می‌توانند بتا-همولیتیک، همچنین آلفا-همولیتیک و غیرهمولیتیک باشند، که متأسفانه این دلیل طبقه‌بندی این باکتری به وسیله هر دو گروه‌بندی لانسفیلد آنها و به عنوان استرپتوکوکوس‌های

جدول ۳-۱۶. طبقه بندی استرپتوکوکوس‌های بتا-همولیتیک شایع

گروه	گونه معرفی‌شده	بیماری‌ها
A	استرپتوکوکوس پایوژنز	فارنژیت، عفونت‌های پوست و بافت نرم، باکتریمی، تب روماتیسمی، گلومرولونفریت حاد
	گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس	آبسه‌ها
B	استرپتوکوکوس آگالاکتیه	بیماری نوزادان، اندومتریت، عفونت‌های زخم، عفونت‌های مجرای ادراری، باکتریمی، پنومونی، عفونت‌های پوست و بافت نرم
C	استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه	فارنژیت، گلومرلونفریت حاد
F، G	گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس	آبسه‌ها
	استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه	فارنژیت، گلومرولونفریت حاد

جدول ۴-۱۶. طبقه‌بندی گروه ویریدنس از استرپتوکوکوس

گروه	گونه‌های معرف	بیماری‌ها
آنژینوسوس	استرپتوکوکوس آنژینوسوس استرپتوکوکوس کانستلاتوس استرپتوکوکوس اینترمدیوس	آبسه‌ها در مغز، اوروفارنکس، یا حفره صفاقی
میتیس	استرپتوکوکوس میتیس، استرپتوکوکوس پنومونیه، استرپتوکوکوس اورالیس	اندوکاردیت تحت حاد، سپسیس در بیماران نوتروپنیک، پنومونی، مننژیت
موتانس	استرپتوکوکوس موتانس، استرپتوکوکوس سوبرینوس	پوسیدگی دندان، باکتریمی
سالیواریوس	استرپتوکوکوس سالیواریس	باکتریمی، اندوکاردیت
بوویس	استرپتوکوکوس گالولیتیکوس زیر گونه گالولیتیکوس *(S. gallolyticus subsp. gallolyticus)*، زیر گونه پاستوریانوس *(subsp. pasteurianus)*	باکتریمی مرتبط با سرطان معدی-روده‌ای (زیر گونه گالولیتیکوس)، مننژیت زیرگروه (پاستوریانوس).
فاقد گروه	استرپتوکوکوس سوئیس	مننژیت، باکتریمی، سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکوسی

ویریدنس می‌باشد. اگرچه طبقه‌بندی استرپتوکوکوس‌ها برخی مواقع گیج‌کننده است، امّا بیماری بالینی برای گونه‌های مجزا به خوبی تعریف شده است که تمرکز انتهای این فصل بر روی آنها خواهد بود.

استرپتوکوکوس پایوژنز

استرپتوکوکوس پایوژنز بیماری‌های چرکی و غیر چرکی متنوعی ایجاد می‌کند (کادر ۱-۱۶). اگرچه این ارگانیسم شایع‌ترین عامل فارنژیت باکتریایی (Bacterial Pharyngitis) می‌باشد، بدنامی استرپتوکوکوس پایوژنز، که به طور عمومی باکتری‌های گوشت‌خوار (Flash-eating) نامیده می‌شوند، به دلیل میونکروز (Myonecrosis) تهدید کننده حیات ایجادشونده توسط این ارگانیسم می‌باشد.

فیزیولوژی و ساختار

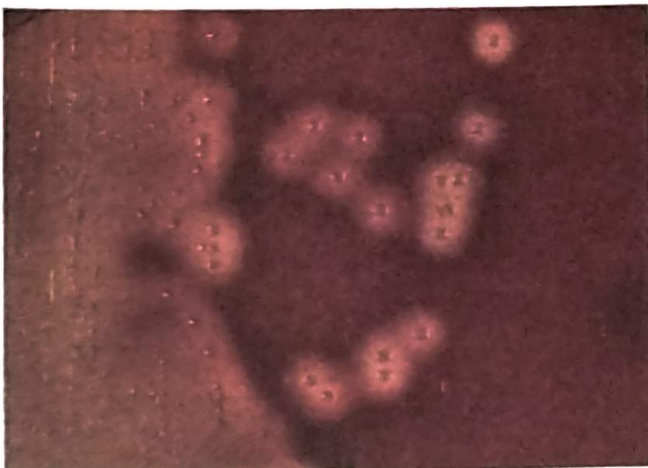
ایزوله‌های استرپتوکوکوس پایوژنز کوکسی‌های کروی مانند با قطر ۱ تا ۲ میکرومتر می‌باشند که بصورت زنجیره‌های کوتاه در نمونه‌های بالینی و زنجیره‌های بلند هنگام رشد در محیط‌های مایع دیده می‌شوند (شکل

۱-۱۶). رشـد آن‌ها بر روی محیط بلاد آگار غنی شـده، مطلوب می‌باشـد، اما اگر محیط حـاوی غلظت بالایی از گلوکز (Glucose) باشـد، رشد آن مهار می‌شود. پس از ۲۴ ساعت انکوباسـیون کلونی‌های سفید ۱ تا ۲ میلی‌متری با نواحی بزرگ بتا همولیز دیده می‌شوند (شکل ۲-۱۶).

ساختار آنتی‌ژنی استرپتوکوکوس پایوژنز مورد مطالعه گسـترده قرار گرفته است. اسـکلت بندی ساختاری اصلی دیواره سـلولی، لایه پپتیدوگلیکان می‌باشـد که از لحاظ ترکیب مشـابه آنچه که در دیگـر باکتری‌های گرم مثبت مشاهده می‌شود، اسـت. درون دیواره سلولی آنتی‌ژن‌های اختصاصی گروه و اختصاصی تیپ قرار دارند. کربوهیدرات اختصاصـی گـروه (Group-specific Carbohydrate) که تقریبا ۱۰ درصـد از وزن خالص سـلول را در بر می‌گیرد (آنتی‌ژن گروه A لانسـفیلد) دایمری از ان-استیل گلوکز آمیـن (N-acetylglucosamine) و رامنوز (Rhamnose) می‌باشـد. از این آنتی‌ژن برای طبقه‌بندی استرپتوکوکوس گروه A و تمایز آن‌ها از دیگر گروه‌های استرپتوکوکوسـی اسـتفاده می‌شـود. پروتئیـن M (M Protein) پروتئیـن اصلی اختصاصی تیـپ (Type-specific Protein) مرتبط با سـویه‌های بیماریزا اسـت. این پروتئین متشـکل از دو زنجیره پلی پپتیدی بوده کـه در یک آلفا هلیکس پیچیده شـده‌اند. پروتئین در غشاء سیتوپلاسـمی لنگر انداخته و تا دیواره سـلول گسترش یافته و از سـطح سلولی بیرون زده اسـت. انتهای کربوکسـیلی در غشـاء سیتوپلاسمی لنگر انداخته و بخشـی از مولکول در دیواره سـلولی بین تمام اسـترپتوکوکوس‌های گروه A (به وسیله توالی اسید آمینه) بسـیار حفظ شده اسـت. انتهای آمینی که به بالای سطح سلول گسترش یافته است مسئول تغییرات آنتی‌ژنی مشاهده شـده در بین سروتیپ‌های خاص پروتئین‌های M می‌باشـد. پروتئین‌های M بـه مولکول‌های کلاس I و II طبقه‌بندی می‌شوند. پروتئین‌های M کلاس I آنتی‌ژن‌های نمایـان شـده (Exposed Antigens) مشـترک دارند، در حالیکـه پروتئین‌های M کلاس II فاقـد آنتی‌ژن‌های به اشتراک گذاشته شده نمایان شده می‌باشند. اگرچه سویه‌ها با هـر دو کلاس آنتی‌ژن می‌تواننـد عفونت‌های چرکی و گلومرولونفریـت ایجاد کنند، امّا فقـط باکتری‌های دارای پروتئین‌های M کلاس I (آنتی‌ژن‌های مشترک نمایان شده [Exposed shared antigens]) می‌توانند تب روماتیسـمی ایجاد کننـد. طبقه‌بندی اپیدمیولوژیکی *اسـترپتوکوکوس پایوژنز* بر اسـاس آنالیـز توالـی ژن *emm* (*emm* gene) که پروتئین‌هـای M را کد می‌کند، انجام می‌شـود. دیگر اجـزاء مهـم در دیواره سـلولی اسـترپتوکوکوس پایوژنز عبارتند از پروتئین‌های سـطحی شبه M (M-like surface proteins)، لیپوتایکوئیک اسـید و پروتئین F. کمپلکسـی متشـکل از ۲۰ ژن که خانواده بزرگ ژن *emm* را تشکیل می‌دهند، پروتئین‌های شـبیه M، همچنیـن پروتئین‌های M و پروتئین‌هـای متصـل شـونده بـه ایمونوگلوبولین (Immunoglobulin (Ig)-binding proteins) را کـد می‌کنند. لیپوتایکوئیک اسـید و پروتئین F از طریق پیوند به فیبرونکتین (Fibronectin) که در سـطح سلول میزبان قرار دارد، اتصال به سلول‌های میزبان را تسهیل می‌نمایند.



شکل ۱-۱۶. رنگ‌آمیزی گرم *استرپتوکوکوس پایوژنز*.



شکل ۲-۱۶. *استرپتوکوکوس پایوژنز* (گروه A)، به طور تیپیک کلونی‌های کوچک با حاشـیه‌ای بزرگ از همولیز نشان می‌دهد.

کادر ۱-۱۶ . بیماری‌های استرپتوکوکوسی و انتروکوکی: خلاصه‌های بالینی

استرپتوکوکوس پایوژنز (گروه A)

عفونت‌های چرکی

فارنژیت: حلق قرمز شده و ترشحات معمولا دیده می‌شوند. لنف آدنوپاتی گردنی نیز شایع می‌باشد.

تب سرخ: حساسیت اریتماتوز پراکنده که از سینه آغاز می‌شود و به بغل‌ها گسترش می‌یابد، عارضه‌ای از فارنژیت استرپتوکوکوسی

پیودرما: عفونت پوستی محلی با وزیکول‌هایی که بتدریج به پوستول تبدیل می‌شوند، شواهدی از بیماری سیستمیک دیده نمی‌شود.

باد سرخ: عفونت پوستی موضعی همراه با درد، تورم، بزرگی لنفی و علائم سیستمیک.

سلولیت: عفونت پوست که بافت‌های زیر پوستی را درگیر می‌کند.

فاسیت نکروز دهنده: عفونت عمیق پوستی که ماهیچه‌ها و لایه‌های چربی را تخریب می‌کند.

سندروم شوک سپتیک استرپتوکوکوسی: عفونت سیستمیک چند عضوی شبیه به سندروم شوک سپتیک استافیلوکوکوسی، با این وجود، اغلب بیماران باکتریمی داشته و دارای شواهدی از فاسیت هستند.

دیگر بیماری‌های چرکی: انواعی از عفونت‌های دیگر شناسایی شدند از جمله پورپورال سپسیس، التهاب عروق لنفاوی و پنومونی.

عفونت‌های غیر چرکی

تب روماتیسمی: تغییرات التهابی در قلب (پان کاردیت)، مفاصل (آرترالژی تا آرتریت)، رگ‌های خونی و بافت‌های زیر پوستی.

گلومرولونفریت حاد: تورم حاد گلومرول‌های کلیوی با افزایش فشار خون، خون ادراری، ادم و وجود پروتئین در ادرار.

استرپتوکوکوس آگالاکتیه (گروه B)

بیماری نوزادی اولیه: در فاصله ۷ روز پس از تولد، نوزادان مبتلا علائم پنومونی، مننژیت و سپسیس را نشان می‌دهند.

بیماری نوزادی تاخیری: بیش از یک هفته پس از تولد، نوزادان علائم باکتریمی با مننژیت را نشان می‌دهند.

عفونت در زنان باردار: بیشتر به عنوان اندومتریت پس از زایمان، عفونت‌های زخمی، عفونت‌های مجاری ادراری، باکتریمی و گرفتاری‌های منتشر ممکن است، رخ دهد.

عفونت در دیگر افراد بالغ: شایع‌ترین بیماری‌ها عبارتند از باکتریمی، پنومونی، عفونت‌های مفصل و استخوان و عفونت‌های بافت نرم و پوست.

دیگر استرپتوکوکوس‌های بتا- همولیتیک

تشکیل آبسه در بافت‌های عمیق: مرتبط با گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس.

فارنژیت: مرتبط با استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه، بیماری شبیه به آنچه توسط استرپتوکوکوس پایوژنز ایجاد می‌شود، می‌باشد، می‌تواند پیچیده و همراه با گلومرولونفریت باشد.

استرپتوکوکوس‌های ویریدنس

تشکیل آبسه در بافت عمیق: مرتبط با گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس.

سپتی سمی در بیماران نوتروپنیک: مرتبط با گروه استرپتوکوکوس میتیس.

اندوکاردیت تحت حاد: مرتبط با گروه‌های استرپتوکوکوس میتیس و استرپتوکوکوس سالیواریوس.

پوسیدگی دندانی: مرتبط با گروه استرپتوکوکوس موتانس.

بدخیمی‌های مجرای معدی- روده‌ای: مرتبط با گروه استرپتوکوکوس بوویس(استرپتوکوکوس گالولیتیکوس زیر گونه گالولیتیکوس).

مننژیت: مرتبط با استرپتوکوکوس گالولیتیکوس زیر گروه پاستوریانوس، استرپتوکوکوس سوئیس و گروه استرپتوکوکوس میتیس.

استرپتوکوکوس پنومونیه

پنومونی: شروع حاد با تب و لرز شدید و تب، سرفه همراه با خلط خون آلود، سفتی لوبار.

مننژیت: عفونت شدید که شامل تب، سردرد و سپسیس می‌شود، مرگ و میر بالا و نقص‌های عصبی شدید در نجات‌یافتگان.

باکتریمی: در بیماران مبتلا به مننژیت شایع‌تر از بیماران مبتلا به پنومونی، عفونت گوش میانی یا سینوزیت است. سپسیس حاد در بیماران فاقد طحال.

انتروکوکوس فکالیس و انتروکوکوس فیسیوم

عفونت مجرای ادراری: دیسوری، چرک در ادرار بیماران بستری در بیمارستان که دارای کتتر ادراری دائمی بوده و دریافت‌کننده آنتی‌بیوتیک‌های سفالوسپورینی وسیع‌الطیف هستند، شایع‌تر می‌باشد.

پریتونیت: تورم و حساسیت شکمی پس از جراحی یا ضربه شکمی، بیماران به طور تیپیک واقعا بیمار هستند، تب‌دار می‌باشند و کشت‌های خون آنها مثبت است، معمولاً یک عفونت چندمیکروبی است.

باکتریمی: با عفونت موضعی یا اندوکاردیت مرتبط است.

اندوکاردیت: عفونت اندوتلیوم یا دریچه‌های قلب، همراه با باکتریمی پایدار، می‌تواند به صورت حاد یا مزمن بروز کند.

برخی گونه‌های *استرپتوکوکوس پایوژنز* دارای یک کپسول اسید هیالورونیکی (Hyaluronic Acid Capsule) خارجی هستند که از لحاظ آنتی‌ژنی از اسید هیالورونیک موجود در بافت‌های همبند پستانداران، غیر قابل تمایز است. از آنجایی که کپسول می‌تواند باکتری‌ها را از حذف فاگوسیتیک محافظت نماید، سویه‌های دارای کپسول به احتمال زیاد مسئول ایجاد عفونت‌های شدید سیستمیک می‌باشند.

بیماریزایی و ایمنی

بیماریزایی گروه A استرپتوکوکوس‌ها به وسیله توانایی باکتری‌ها برای فرار از اپسونیزه شدن و فاگوسیتوز، چسبیدن و تهاجم به سلول‌های میزبان و تولید طیف وسیعی از آنزیم‌ها و توکسین‌ها تعیین می‌شود.

بر هم کنش‌های اولیه میزبان-انگل

استرپتوکوکوس پایوژنز مکانیسم‌های چندگانه‌ای برای فرار از اپسونیزه شدن و فاگوسیتوز بکار می‌گیرد. کپسول اسید هیالورونیکی یک ایمونوژن ضعیف می‌باشد و با فاگوسیتوز مداخله می‌کند. پروتئین‌های M همچنین از طریق مهار اتصال جزء C3b کمپلمان که یک واسطه مهم فاگوسیتوز می‌باشد، با فاگوسیتوز تداخل می‌نمایند. همچنین C3b ممکن است به وسیله فاکتور H که به سطح سلول پروتئین M متصل می‌گردد، تجزیه شود. پروتئین‌های شبه M (M-like proteins) از نظر ساختاری شبیه پروتئین‌های M هستند و تحت کنترل تنظیمی یکسانی می‌باشند. این پروتئین‌ها به وسیله اتصال به بخش Fc آنتی‌بادی‌ها یا فیبرونکتین، فعال شدن کمپلمان از طریق مسیر آلترناتیو را مهار و میزان C3b متصل را کاهش می‌دهند و بدین شیوه با فاگوسیتوز تداخل می‌نمایند. در نهایت تمام سویه استرپتوکوکوس پایوژنز دارای C5a پپتیداز (C5a Peptidase) بر روی سطح خود می‌باشند. این سرین پروتئاز (Serine Protease) C5a را که یک جذب کننده شیمیایی نوتروفیل‌ها و فاگوسیت‌های تک هسته‌ای می‌باشد، غیرفعال نموده و باکتری‌ها را از پاکسازی اولیه از بافت‌های عفونی، محافظت می‌نماید.

آنتی‌ژن‌های باکتریایی مختلف بسیاری شناسایی شده‌اند که چسبندگی به سلول‌های میزبان را تسهیل می‌کند که مهمترین آن‌ها اسید لیپوتایکوئیک (Lipoteichoic Acid)، پروتئین‌های M (M Proteins) و پروتئین F (F Protein) می‌باشند. چسبندگی اولیه شامل یک واکنش ضعیف بین اسید لیپوتایکوئیک و جایگاه‌های اتصالی اسید چرب روی فیبرونکتین (Fibronectin) و سلول‌های اپی‌تلیال (Epithelial Cells) می‌باشد. چسبندگی بعدی شامل پروتئین M، پروتئین F و دیگر ادهسین‌ها (چسبنده‌ها) که با گیرنده‌های اختصاصی سلول میزبان واکنش می‌دهند، می‌باشد.

استرپتوکوکوس پایوژنز می‌تواند به درون سلول‌های اپی‌تلیال تهاجم کند این پروسه توسط پروتئین M و پروتئین F و دیگر آنتی‌ژن‌های باکتریایی واسطه گری می‌شود. اعتقاد بر این است این ورود برای حفظ عفونت‌های پایدار (مثلا فارنژیت استرپتوکوکوسی عود کننده) و تهاجم به بافت‌های عمقی حائز اهمیت است.

توکسین‌ها و آنزیم‌ها

اگزوتوکسین‌های تب زای استرپتوکوکوسی (Streptococcal Pyrogenic Exotoxins (Spe))، که در ابتدا توکسین‌های اریتروژنیک (Erythrogenic Toxins) نامیده می‌شدند، توسط سویه‌های لیزوژنیک (Lysogenic) استرپتوکوکوسی تولید می‌شوند و شبیه به توکسین تولید شده توسط *کورینه باکتریوم دیفتریه* می‌باشند. چهار توکسین (SpeA، SpeB، SpeC و SpeF) حساس به حرارت (Heat–labile) و از نظر ایمونولوژیکی متمایز در استرپتوکوکوس پایوژنز و در سویه‌های نادری از گروه‌های استرپتوکوکوسی C و G شرح داده شده‌اند. این توکسین‌ها به عنوان سوپر آنتی‌ژن‌ها (Superantigenes) عمل نموده و با ماکروفاژها و سلول‌های T کمکی واکنش نشان می‌دهند و سایتوکاین‌های پیش التهابی آزاد می‌کنند. اعتقاد بر این است که این خانواده از اگزوتوکسین‌ها مسئول تظاهرات بالینی بیماری‌های استرپتوکوکوسی شدید از جمله فاسیت نکروز دهنده (Necrotizing Fasciitis) و سندروم شوک سپتیک استرپتوکوکوسی (Streptococcal Toxic Shock Syndrome) و همچنین راش مشاهده شونده در بیماران مبتلا به تب سرخ (Scarlet Fever)، می‌باشند. اینکه راش ناشی از اثر مستقیم توکسین بر روی بستر مویرگی بوده

یا به احتمال بیشتر واکنش‌های افزایش حساسیت ثانویه می‌باشد، نامشخص است.

استرپتولیزین S (Streptolysin S) یک همولیزین متصل به سلول، غیر ایمونوژن (Nonimmunogenic)، پایدار در برابر اکسیژن (Oxygen-stable) می‌باشد که می‌تواند اریتروسیت‌ها، لوکوسیت‌ها و پلاکت‌ها را لیز نماید. همچنین می‌تواند آزاد شدن محتویات لیزوزومی را پس از فاگوسیته شدن، تحریک کرده و منجر به مرگ سلول فاگوسیت کننده شود. استرپتولیزین S در حضور سرم (S نشان‌دهنده آن است که مقاوم به سرم (Serum Stable) می‌باشد) تولید می‌شود و مسئول همولیز بتا خاص مشاهده شونده بر روی محیط‌های بلاد آگار می‌باشد.

استرپتولیزین O (Streptolysin O) یک همولیزین حساس در برابر اکسیژن (Oxygen-labile) است که قادر به لیز کردن اریتروسیت‌ها، لوکوسیت‌ها، پلاکت‌ها و سلول‌های کشت داده شده می‌باشد. این همولیزین از لحاظ آنتی‌ژنی به توکسین‌های حساس در برابر اکسیژن تولید شده توسط *استرپتوکوکوس پنومونیه*، *کلستریدیوم تتانی*، *کلستریدیوم پرفرنجنس*، *باسیلوس سرئوس* و *لیستریا مونوسایتوژنز* مرتبط می‌باشد. به آسانی علیه استرپتولیزین O آنتی‌بادی‌ها (آنتی‌بادی‌های ضد استرپتولیزین O [ASO]) ترشح می‌شوند که این خصلتی است که آن را از استرپتولیزین S متمایز می‌کند و برای اثبات عفونت اخیر استرپتوکوکوسی گروه A (تست ASO [ASO test]) مفید می‌باشد. استرپتولیزین O توسط کلسترول (Cholesterol) موجود در لیپیدهای پوستی به صورت غیر قابل بازگشت مهار می‌شود، بنابراین بیماران مبتلا به عفونت‌های پوستی، آنتی‌بادی‌های ASO تولید نمی‌کنند.

حداقل دو فرم استرپتوکیناز (A، B) توصیف شده است. این آنزیم‌ها پلاسمینوژن را شکسته، پلاسمین پروتئاز آزاد می‌شود که فیبرین و فیبرینوژن را می‌شکنند و منجر به لیز لخته‌ها و ذخیره‌های فیبرین می‌شود. بنابراین این آنزیم‌ها می‌توانند لخته‌های خون و ذخیره‌های فیبرین را تجزیه کنند و سبب گسترش سریع *استرپتوکوکوس پایوژنز* در بافت‌های عفونی شوند. آنتی‌بادی‌های ترشح شده بر علیه این آنزیم‌ها (آنتی‌بادی‌های آنتی استرپتوکیناز [anti-streptokinase Antibodies]) نشانه مفیدی برای عفونت می‌باشند.

چهار دی اکسی ریبونوکلئاز (Deoxyribonucleases) (DNaseهای A تا D) متمایز از لحاظ ایمونولوژیکی شناسایی شده‌اند. این آنزیم‌ها سایتولیتیک نیستند اما قادر به دپلیمریزه کردن دی اکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) آزاد موجود در چرک می‌باشند. این روند ویسکوزیته مواد آبسه را کاهش داده و گسترش ارگانیسم‌ها را تسهیل می‌کند. آنتی‌بادی‌های تولید شده بر علیه DNase B یک مارکر مهم برای عفونت‌های استرپتوکوکوس پایوژنز (تست anti-DNase B) خصوصا در بیماران مبتلا به عفونت‌های پوستی، می‌باشند، زیرا در تولید آنتی‌بادی علیه استرپتولیزین O ناقص عمل می‌کنند (متن قبلی را ببینید).

اپیدمیولوژی

مراکز کنترل و پیشگیری بیماری تخمین زده است که سالانه حداقل ۱۰ میلیون مورد بیماری غیر تهاجمی رخ می‌دهد که از این میان پیودرم و فارنژیت شایع‌ترین عفونت‌ها هستند یا در حدود ۱۵ درصد همه بیماران مبتلا به فارنژیت دارای عفونت ناشی از استرپتوکوک پایوژنز هستند (تقریباً همه عفونت‌های دیگر توسط ویروس‌ها ایجاد می‌شوند). تقریباً ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران مبتلا به پیودرما (زردزخم) دارای عفونت استرپتوکوکوس پایوژنز هستند. درحالیکه مابقی این افراد با استافیلوکوس اورئوس عفونی شده‌اند.

استرپتوکوکوس گروه A می‌تواند اوروفارنکس کودکان سالم و بالغین جوان را، بدون وجود بیماری بالینی، کلونیزه نماید. با این وجود، ایزوله کردن *استرپتوکوکوس پایوژنز* در بیمار مبتلا به فارنژیت معمولا دارای اهمیت است. کلونیزاسیون بدون علامت با *استرپتوکوکوس پایوژنز* گذرا می‌باشد و بوسیله توانایی شخص در ایجاد ایمنی اختصاصی نسبت به پروتئین M سویه کلونیزه کننده و همچنین حضور ارگانیسم‌های رقیب موجود در اوروفارنکس تنظیم می‌شود. بیماران درمان نشده آنتی‌بادی‌هایی علیه پروتئین M باکتریایی اختصاصی تولید می‌کنند که منجر به ایمنی طولانی مدت می‌شود، با این وجود، این پاسخ آنتی‌بادی در بیماران درمان شده از بین می‌رود.

به طور کلی، بیماری *استرپتوکوکوس پایوژنز* توسط سویه‌هایی اخیرا کسب شده ایجاد می‌شود که می‌توانند عفونتی را در فارنکس یا پوست، قبل از تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی یا قبل از تکثیر ارگانیسم‌های رقیب، ایجاد کنند. فارنژیت ایجاد شونده توسط *استرپتوکوکوس پایوژنز* عمدتا یک بیماری مربوط به کودکان بین ۵ تا ۱۵ سال می‌باشد، اما نوزادان و بالغین نیز حساس می‌باشند. پاتوژن از شخص به شخص از طریق قطرات تنفسی، گسترش می‌یابد. ازدحام از قبیل در کلاس درس و مهد کودک احتمال گسترش ارگانیسم را، خصوصا در طول ماه‌های زمستان بالا می‌برد. عفونت‌های بافت نرم (یعنی پیودرم، باد سرخ، سلولیت، فاسیت) معمولا پس از کلونیزاسیون پوستی با استرپتوکوکوس گروه A ایجاد می‌شوند که پس از آن ارگانیسم‌ها از طریق شکاف در پوست به بافت‌های سطحی یا عمقی وارد می‌شوند.

بیماری‌های بالینی

بیماری استرپتوکوکوسی چرکی

فارنژیت

فارنژیت (Pharyngitis) معمولا ۲ تا ۴ روز پس از برخورد با پاتوژن گسترش می‌یابد و با یک شروع ناگهانی گلو درد، تب، بیحالی و سردرد همراه است. ناحیه خلفی حلق ظاهری اریتماتوز همراه با اگزودا دارد و لنفادنوپاتی گردنی می‌تواند برجسته باشد. علی‌رغم این نشانه‌ها و علائم بالینی، تمایز فارنژیت استرپتوکوکوسی و فارنژیت ویروسی دشوار است. تشخیص صحیح بیماری تنها با تست‌های آزمایشگاهی اختصاصی امکان‌پذیر می‌باشد.

تب سرخ (Scarlet Fever) یا مخملک یک عارضه مرتبط با فارنژیت استرپتوکوکوسی می‌باشد که معمولا هنگامی رخ می‌دهد که سویه ایجاد کننده عفونت توسط یک باکتریوفاژ معتدل (Temperate Becteriophage) که تولید اگزوتوکسین تب زا (Pyrogenic Exotoxin) را واسطه‌گری می‌کند، لیزوژن می‌شود. در طی ۱ تا ۲ روز پس از آغاز علائم بالینی فارنژیت، راش اریتماتوز منتشر بر روی قسمت فوقانی سینه ظاهر می‌شود و سپس به قسمت‌های انتهایی گسترش پیدا می‌کند. ناحیه اطراف دهان معمولا فاقد راش است (حلقه بی‌رنگ [Circumoral [Pallor)، کف دست‌ها و پاها نیز همین طور است. در ابتدا پوشش سفید مایل به زردی سطح زبان را می‌پوشاند و سپس کنده می‌شود و سطح قرمز و آسیب‌دیده زیرین آشکار می‌گردد (زبان توت فرنگی [Strawberry Tongue]). راش که هنگام فشار دادن رنگ پریده می‌شود، روی شکم و نواحی چین دار پوست بهتر دیده می‌شود (خطوط پاستیا [Pastia Lines]). راش پس از گذشت ۵ تا ۷ روز برطرف می‌شود و بدنبال آن پوسته‌ریزی لایه سطحی پوست اتفاق می‌افتد. عوارض چرکی ناشی از فارنژیت استرپتوکوکوسی (نظیر آبسه‌های اطراف لوزه‌ای و پشت حلقی) از زمان ظهور درمان ضدمیکروبی، نادر شده‌اند.

پیودرم

پیودرم (زرد زخم (Impetigo)) یک عفونت محدود چرکی (*pyo*) پوست (*derma*) می‌باشد که عمدتا نواحی باز پوست (یعنی صورت، بازوها و پاها) را درگیر می‌کند. هنگامی که پوست پس از تماس مستقیم با یک فرد یا وسایل آلوده با استرپتوکوکوس پایوژنز کلونیزه می‌گردد، بیماری شروع می‌شود. ارگانیسم از طریق یک شکاف در پوست (مثلا خراش، نیش حشرات) به درون بافت‌های زیر جلدی وارد می‌شود. وزیکول‌ها توسعه یافته و به پوستول‌ها تبدیل می‌شوند (وزیکول‌های پر از چرک) و سپس پاره شده و پوسته پوسته می‌شوند. غدد لنفاوی ناحیه‌ای می‌توانند بزرگ شده، اما علائم سیستمیک عفونت (مانند تب، سپسیس، درگیری دیگر ارگان‌ها) غیر شایع است. گسترش پوستی ثانویه عفونت که توسط خراشیدن ایجاد می‌شود، متداول است.

پیودرم اصولا در طی ماه‌های گرم و مرطوب در بچه‌های با بهداشت فردی پایین دیده می‌شود. اگرچه *استرپتوکوکوس پایوژنز* مسئول بیشتر عفونت‌های پوستی استرپتوکوکوسی است، امّا استرپتوکوکوس گروه C و G نیز ممکن است عفونت ایجاد کنند. در زخم‌ها معمولا *استافیلوکوکوس اورئوس* نیز دیده می‌شود. سویه‌های استرپتوکوکوسی که عفونت پوستی ایجاد می‌کنند از آن‌هایی که فارنژیت ایجاد می‌نمایند، متفاوت هستند، اگرچه سروتیپ‌های مرتبط با پیودرم می‌توانند حلق را کلونیزه نموده و یک حالت ناقل بودن پایدار، ایجاد کنند.



شکل ۳-۱۶. مرحله حاد باد سرخ پا. به اریتما در ناحیه درگیر شده و تشکیل bullae توجه کنید.

باد سرخ (Erysipelas)

اریزیپلاس (*erythros* به معنی قرمز، *pella* به معنی پوست) یا باد سرخ یک عفونت حاد پوستی است. بیماران درد موضعی، التهاب (اریتما، گرمی)، بزرگی غدد لنفاوی و علائم سیستمیک (لرز، تب، لوکوسیتوز) را تجربه می‌کنند. ناحیه درگیر شده پوست معمولا برآمده است و به طور واضح از نواحی سالم پوست متمایز است (شکل ۳-۱۶). باد سرخ اغلب در بچه‌ها و بالغین مسن‌تر رخ می‌دهد و از نظر تاریخی روی صورت اتفاق افتاده اما اکنون بر روی پاها شایع‌تر است و معمولا با عفونت‌های مجرای تنفسی یا پوستی ناشی از استرپتوکوکوس پایوژنز همراه می‌باشد (در موارد کمتری توسط استرپتوکوکوس‌های گروه G یا C ایجاد می‌گردد).

سلولیت

برخلاف باد سرخ، سلولیت (Cellulitis) معمولا بافت‌های زیر جلدی عمقی‌تر و پوست را درگیر می‌کند و تمایز بین پوست عفونی شده و غیر عفونی آشکار نیست. همانند باد سرخ، التهاب موضعی و علائم سیستمیک مشاهده می‌شوند. شناسایی دقیق ارگانیسم ایجاد کننده بیماری ضروری است، زیرا ارگانیسم‌های مختلف بسیاری می‌توانند سلولیت ایجاد کنند.

فاسیت نکروز دهنده

فاسیت نکروز دهنده (Necrotizing Fasciitis) (*گانگرن استرپتوکوکوسی*(Streptococcal Gangrene) نیز نامیده می‌شود) عفونتی است که در عمق بافت‌های زیر جلدی رخ داده، در طول صفحه عضلانی گسترش می‌یابد و توسط تخریب گسترده عضله و چربی مشخص می‌شود (شکل ۴-۱۶). ارگانیسم (در رسانه‌های خبری از آن به عنوان باکتری گوشت خوار (Flesh Eating Bacteria) یاد می‌شود) از طریق یک شکاف در پوست (مانند برش کوچک یا تروما، عفونت ویروسی وزیکولار، سوختگی، جراحی) وارد می‌شود. در ابتدا علائمی از سلولیت دیده می‌شود که پس از آن تاول و گانگرن (نکروز بافتی مرتبط با جریان خون مسدود شده) تشکیل شده و علائم سیستمیک گسترش می‌یابند. توکسیسیته، نقص چندارگانی و مرگ از نشانه‌های این بیماری می‌باشند، بنابراین مداخله پزشکی سریع برای نجات بیمار ضروری است. برخلاف سلولیت که می‌تواند با درمان آنتی بیوتیکی رفع شود، فاسیت را باید بصورت تهاجمی با برداشت بافت عفونی شده بوسیله جراحی، درمان کرد.

سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکوسی

اگرچه شیوع بیماری استرپتوکوکوس پایوژنز شدید پس از کشف آنتی بیوتیک‌ها به طور پیوسته کاهش یافت، امّا این روند شدیدا در اواخر دهه ۱۹۸۰، زمانی که عفونت‌هایی با توکسوسیته چند سیستمی مشخص شده و گزارش گردید، تغییر کرد (مورد بالینی ۱-۱۶). بیمارانی با این سندروم در ابتدا علائم التهاب بافت نرم در محل عفونت، درد و علائم غیر اختصاصی از قبیل تب و لرز، بیحالی، تهوع، استفراغ و اسهال را تجربه می‌کنند. درد افزیش یافته و بیماری به سمت شوک و نقص عضو (مانند کلیه، ریه‌ها، کبد و قلب)، یعنی علائمی مشابه سندروم شوک توکسیک استافیلوکوکوسی، پیشرفت می‌نماید. با این وجود، برخلاف بیماری استافیلوکوکوسی، بیشتر بیماران مبتلا به بیماری استرپتوکوکوسی دارای باکتریمی هستند و بسیاری دارای فاسیت نکروز دهنده می‌باشند.

اگرچه افراد در هر گروه سنی مستعد سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکوسی (Streptococcal Toxin Shock Syndrome) می‌باشند، بیمارانی با شرایط خاص از قبیل





شکل ۴-۱۶. فاسیت نکروز دهنده ایجاد شده توسط استرپتوکوکوس پایوژنز. بیمار سابقه ۳ روز بی‌حالی، میالژی منتشر و تب خفیف داشت. در عرض ۳ ساعت درد افزایش یافت و محل آن در ساق پا بود. A، توجه کنید به دو تاول کوچک و بنفش (فلش‌ها) روی ساق پا، B، فاسیت نکروز دهنده گسترده هنگام جستجو بوسیله جراحی مشاهده شد. بیمار علی رغم درمان شدید جراحی و تدبیر پزشکی فوت کرد.

افراد مبتلا به عفونت ویروس نقص سیستم ایمنی انسان (HIV)، سرطان، دیابت ملیتوس، بیماری قلبی یا ریوی و عفونت ویروس واریسلا-زوستر و همچنین مصرف کنندگان مواد مخدر درون وریدی و الکلی‌ها بیشتر در معرض خطر می‌باشند. سویه‌های *استرپتوکوکوس پایوژنز* مسئول این سندروم با سویه‌های ایجاد کننده فارنژیت در این نکته متفاوت می‌باشند که بیشتر قبلی‌ها (یعنی سویه‌های مرتبط با سندروم شوک سمی) سروتایپ‌های M ۱ یا ۳ (M serotypes 1 or 3) هستند و بسیاری از آن‌ها دارای کپسول‌های اسید هیالورونیکی موکوپلی‌ساکاریدی (سویه‌های موکوئیدی) برجسته می‌باشند. هم چنین تولید اگزوتوکسین‌های تب زا، بویژه SpeA و SpeC، یک مشخصه برجسته این ارگانیسم‌ها است.

مورد بالینی ۱-۱۶ . سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکوسی

سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکوسی عفونتی ترسناک و مرگبار است. بیماری که توسط Cone و همکاران گزارش شده بود، شرح داده می‌شود. بیمار مردی ۴۶ ساله بود که ساعدش توسط سگ گله آلمانی خودش خراش برداشته بود و سپس هنگامی که روز بعد در حال کار کردن بود زخم دوباره باز شد. شب بعد دچار تب خفیف، لرز، کمر درد و میالژی گشت. هنگامی که به بخش اورژانس محلی مراجعه کرد، اریتمای اندک و یک ترشحات سرمی رقیق در محل زخم دیده شد. کشت‌ها از خون و زخم جمع‌آوری شد و آنتی بیوتیک‌های درون وریدی آغاز شد. در عرض ۱۰ ساعت، بیمار گیج و دچار کاهش فشار خون شد و به ICU منتقل شد. به دلیل اینکه اریتما روی زخم پخش شده بود و تاول متعدد روی سطح زخم تشکیل شده بود، بیمار به اتاق عمل منتقل شد و مایعی زرد رنگ از بافت‌های ماهیچه تخلیه شد. در کشت تهیه شده از محل جراحی و همچنین کشت‌های اولیه خون و زخم، استرپتوکوکوس پایوژنز رشد کرد. در دبرید جراحی، حال بیمار وخیم‌تر شد و دچار عملکرد غیر عادی کبد، نقص کلیوی، مشکل تنفسی و ناهنجاری‌های قلبی شد. بیمار دچار کاهش فشار خون مداوم شد و سه روز پس از مراجعه به بیمارستان فوت کرد. پیشرفت برق آسای این بیماری و نقص چند عضوی، نیاز به مداخله پزشکی شدید را تشدید می‌کند.

دیگر بیماری‌های چرکی

استرپتوکوکوس پایوژنز با عفونت‌های چرکی مختلف دیگری شامل سپسیس پس از زایمان، لنفانژیت و پنومونی مرتبط می‌باشد. اگرچه این عفونت‌ها هنوز دیده می‌شوند، اما پس از ظهور آنتی بیوتیک درمانی، کمتر شایع هستند.

باکتریمی

استرپتوکوکوس پایوژنز یکی از متداول‌ترین استرپتوکوکوس‌های بتاهمولیتیک جدا شده در کشت‌های خون می‌باشد. بیماران مبتلا به عفونت‌های موضعی (مانند پیودرم، فارنژیت و باد سرخ) به ندرت دچار باکتریمی می‌شوند امّا کشت‌های خون در بیشتر بیماران مبتلا به فاسیت نکروز دهنده یا سندروم شوک توکسیک مثبت می‌باشند. میزان

مرگ و میر در این گروه بیماران در کشورهای با منابع پزشکی مطلوب به ۴۰ درصد می‌رسد و درکشورهایی که منابع محدودی دارند این میزان خیلی بالاتر است.

بیماری استرپتوکوکوسی غیر چرکی

تب روماتیسمی

تب روماتیسمی (Rheumatic Fever) یک عارضه غیر چرکی مرتبط با فارنژیت ناشی از *استرپتوکوکوس پایوژنز* می‌باشد. بوسیله تغییرات التهابی درگیر کننده قلب، مفاصل، عروق خونی و بافت‌های زیر پوستی مشخص می‌شود. درگیری قلب بصورت پان کاردیت بروز می‌کند (پری کاردیت، میو کاردیت، اندوکاردیت) و اغلب مرتبط با نودول‌های زیر جلدی می‌باشد. آسیب مزمن پیش رونده دریچه‌های قلب ممکن است رخ دهد. تظاهرات مفصلی می‌تواند طیفی از آرترالژی، آرتریت واضح با درگیری چندین مفصل با الگویی مهاجرتی (یعنی درگیری از یک مفصل به مفصلی دیگر منتقل می‌شود) باشد.

شیوع تب روماتیسمی در آمریکا از یک افزایش بیش از ۱۰۰۰۰ مورد گزارش شده در سال ۱۹۶۱ تا ۱۱۲ مورد گزارش شده در سال ۱۹۹۴، کاهش یافته است (سال ۱۹۹۴ آخرین سال گزارش اجباری بود). بر عکس، بیماری در کشورهای در حال توسعه بسیار شایع‌تر است و تخمین زده می‌شود۱۰۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ هزار کودک در سال باشد. تیپ‌های خاص کلاس I پروتئین M (مانند تیپ‌های ۱، ۳، ۵، ۶ و ۱۸) با ناحیه آنتی‌ژنی اشتراک گذاشته شده نمایان شده مسئول تب روماتیسمی می‌باشند. علاوه بر این، تب روماتیسمی با فارنژیت استرپتوکوکوسی مرتبط می‌باشد و نه عفونت‌های استرپتوکوکوسی پوستی. همانگونه که انتظار می‌رود، ویژگی‌های اپیدمیولوژیک بیماری همانند فارنژیت استرپتوکوکوسی می‌باشد. در کودکان سن مدرسه شایع‌تر است و هیچ تفاوتی بین جنس مونث و مذکر نیست و معمولا در طی ماههای سردتر زمستان یا پاییز رخ می‌دهد. بیماری اغلب در بیمارانی با فارنژیت استرپتوکوکوسی شدید رخ می‌دهد، با این وجود، یک سوم بیماران دارای عفونت بدون علامت یا خفیف می‌باشند. سویه‌های روماتوژنیک (Rheumatogenic Strains) در تمام بیماران مبتلا به فارنژیت پاسخ آنتی‌بادی شدیدی را القاء می‌کنند. اگر پیشگیری آنتی بیوتیکی استفاده نشود تب روماتیسمی می‌تواند با عفونت استرپتوکوکوسی بعدی عود نماید. با گذشت زمان خطر عود بیماری کاهش می‌یابد.

از آنجایی که تست تشخیصی خاصی نمی‌تواند بیماران مبتلا به تب روماتیسمی را شناسایی نماید، تشخیص بر اساس یافته‌های بالینی و شواهد مستند از بیماری اخیر عفونت *استرپتوکوکوس پایوژنز* از قبیل (۱) مثبت شدن کشت گلو یا تست بر پایه اسید نوکلئیک اختصاصی، (۲) شناسایی آنتی‌ژن گروه A در سوآپ گلو، و (۳) افزایش آنتی‌بادی‌های آنتی ASO، آنتی DNase B یا آنتی هیالورونیداز، صورت می‌گیرد. عدم وجود یک تیتر آنتی‌بادی افزایش یافته یا در حال افزایش، گواهی قوی بر رد تب روماتیسمی می‌باشد.

گلومرولونفریت حاد

دومین عارضه غیر چرکی بیماری استرپتوکوکوسی، گلومرولونفریت (Glomerulonephritis) می‌باشد، که بوسیله التهاب حاد گلومرل‌های کلیوی همراه با ادم، کاهش فشار خون، خون ادراری و پروتئینوری مشخص می‌شود. سویه‌های نفریتوژنیک (Nephritogenic Strains) خاصی از استرپتوکوکوس گروه A با این بیماری مرتبط می‌باشند. برخلاف تب روماتیسمی، گلومرولونفریت یک نتیجه حاصله از هر دو عفونت‌های استرپتوکوکوسی پیودرمی و فارنژیال می‌باشد، اما، سروتیپ‌های M نفروژنیک (Nephrogenic M Serotypes) برای دو بیماری اولیه متفاوت می‌باشند. خصوصیات اپیدمیولوژیکی این بیماری شبیه عفونت استرپتوکوکوسی اولیه می‌باشند. تشخیص بیماری بر اساس تظاهر بالینی و یافتن شواهدی از عفونت اخیر *استرپتوکوکوس پایوژنز* صورت می‌گیرد. بیماران کم سن عموما یک بهبودی بدون عوارض را دارند، اما پیش آگهی بلند مدت برای بزرگسالان نامشخص است. از دست دادن غیر قابل برگشت عملکرد کلیه، در بالغین مشاهده شده است.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

رنگ‌آمیزی گرم از نمونه‌های بافت عفونی برای تشخیص اولیه سریع عفونت‌های بافت نرم یا پیودرم ناشی از *استرپتوکوکوس پایوژنز* می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. از آنجایی که استرپتوکوکوس‌ها در رنگ‌آمیزی‌های گرم پوست

غیرعفونی مشاهده نمی‌شوند، یافتن کوکسی‌های بصورت جفت یا زنجیره‌ای همراه با لوکوسیت‌ها، حائز اهمیت است. برعکس، بسیاری از گونه‌های استرپتوکوکوس‌ها بخشی از فلور نرمال اوروفارنژیال می‌باشند و بنابراین حضور آن‌ها در نمونه‌های تنفسی گرفته شده از یک بیمار مبتلا به فارنژیت، ارزش تشخیصی ندارد.

شناسایی آنتی‌ژن

تست‌های ایمونولوژیک متنوعی با استفاده از آنتی‌بادی‌هایی که با کربوهیدرات اختصاصی گروه در دیواره سلولی باکتریای واکنش می‌دهند، می‌توانند جهت تشخیص استرپتوکوکوس گروه A به طور مستقیم در سواپ‌های گلو مورد استفاده قرار گیرند. این تست‌ها سریع، ارزان و اختصاصی می‌باشند. تست‌های آنتی‌ژنی برای بیماری‌های پوستی یا غیر چرکی استفاده نمی‌شوند.

آزمایشات بر پایه نوکلئیک اسید

آزمایش تجاری پروب اسید نوکلئیک و آزمایش‌های تکثیر اسید نوکلئیک برای تشخیص *استرپتوکوکوس پایوژنز* در نمونه‌های فارنژیال در دسترس هستند. حساسیت آزمایش‌های پروب کمتر از کشت می‌باشد، اما حساسیت آزمایش‌های تکثیر همانند کشت است و در جایی که در دسترس باشند تست انتخابی می‌باشند.

کشت

علی‌رغم مشکل بودن گرفتن نمونه‌های سواپ گلو از کودکان، نمونه‌ها باید از پشت اوروفارنکس (مثلا لوزه‌ها) گرفته شود. باکتری‌های کمتری در نواحی پیشین دهان حضور دارند و دهان (خصوصا بزاق) با باکتری‌هایی کلونیزه شده که رشد *استرپتوکوکوس پایوژنز* را مهار می‌کنند، بنابراین آلودگی هر چند جزئی نمونه جمع‌آوری شده ممکن است رشد استرپتوکوکوس پایوژنز را محو یا مهار کند. جداسازی *استرپتوکوکوس پایوژنز* از بیماران مبتلا به زرد زخم مشکل نیست. لایه سخت رویی زخم برآمده است و از مواد چرکی و پایه زخم کشت انجام می‌شود. نمونه‌های کشت را نمی‌توان از تاول‌های چرکی باز ترشح دار تهیه کرد زیرا ممکن است با استافیلوکوکوس‌ها سوپر اینفکته شده باشد. ارگانیسم‌ها به آسانی از کشت‌های بافت‌ها و خون گرفته شده از بیماران مبتلا به فاسیت نکروز دهنده به دست می‌آیند، با این وجود، ارگانیسم‌های نسبتا اندکی در پوست بیماران مبتلا به باد سرخ یا سلولیت وجود دارند. همانگونه که قبلا بحث شد استرپتوکوکوس‌ها نیازهای رشد سخت گیرانه‌ای دارند و رشد استرپتوکوکوس پایوژنز روی پلیت‌ها ممکن است کند باشد بنابراین قبل از اینکه کشت منفی در نظر گرفته شود، انکوباسیون طولانی مدت (۲ تا ۳ روز) باید انجام شود.

شناسایی

استرپتوکوکوس‌های گروه A به طور قطعی از طریق اثبات کربوهیدرات اختصاصی گروه، تکنیکی که به طور معمول با یک ایمونواسی سریع با تست تکثیر اسیدنوکلئیک انجام می‌شود. این به طور معمول برای تشخیص عفونت استرپتوکوک پایوژنز کافی است با این وجود افتراق استرپتوکوک پایوژنز از سایر گونه‌های استرپتوکوکی با آنتی‌ژن A اختصاصی گروه را می‌توان به وسیله حساسیت این باکتری به باسیتراسین (تست شبانه) یا شناسایی وجود آنزیم L-پیرولیدونیل آریل آمیداز (L-pyrrolidonyl Arylamidase [PYR]) (یک تست ۵ دقیقه‌ای) انجام داد. استرپتوکوکوس پایوژنز تنها گونه استرپتوکوکی است که این تست‌ها در آن مثبت هستند.

شناسایی آنتی‌بادی

بیماران مبتلا به بیماری ناشی *استرپتوکوکوس پایوژنز* علیه آنزیم‌های استرپتوکوکوسی خاص آنتی‌بادی‌هایی ترشح می‌کنند. اگرچه آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه پروتئین M برای حفظ ایمنی حائز اهمیت می‌باشند، این نوع آنتی‌بادی‌های اختصاصی تیپ در روند بالینی بیماری دیر ظاهر می‌شوند و بنابراین برای تشخیص مفید نمی‌باشند. برعکس، اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌ها بر علیه استرپتولیزین O (تست ASO) برای تایید تب روماتیسمی یا گلومرولونفریت حاد که نتیجه یک عفونت حلقی استرپتوکوکوسی اخیر می‌باشد، مفید است. این آنتی‌بادی‌ها ۳ تا ۴ هفته پس از مواجهه اولیه با ارگانیسم ظاهر می‌شوند و سپس ادامه پیدا می‌کنند. در بیماران مبتلا به پیودرم استرپتوکوکوسی تیتر ASO افزایش یافته مشاهده نمی‌شود (همانگونه که

قبلا بحث شد). تولید آنتی‌بادی‌ها بر علیه دیگر آنزیم‌های استرپتوکوکوسی بویژه DNase B در بیماران مبتلا به پیودرم استرپتوکوکوسی یا فارنژیت مشاهده شده است. تست آنتی DNase B باید زمانی که بیمار مشکوک به گلومرولونفریت استرپتوکوکوسی است، انجام شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

استرپتوکوکوس پایوژنز نسبت به پنی‌سیلین (Penicillin) بسیار حساس می‌باشد، بنابراین پنی‌سیلین V خوراکی یا آموکسی‌سیلین می‌توانند جهت درمان فارنژیت استرپتوکوکوسی مورد استفاده قرار گیرند. برای بیمارانی که نسبت به پنی‌سیلین آلرژی دارند ممکن است یک سفالوسپورین خوراکی یا ماکرولید استفاده شود. استفاده ترکیبی از پنی‌سیلین داخل وریدی به همراه یک آنتی‌بیوتیک مهارکننده سنتز پروتئین (مثلاً کلیندامایسین) برای عفونت‌های سیستمیک شدید، توصیه می‌شود. مقاومت یا پاسخ بالینی ضعیف، کارآمدی تتراسایکلین‌ها و سولفانامیدها را محدود کرده است و مقاومت در برابر اریترومایسین و ماکرولیدهای جدیدتر (مانند آزیترومایسین و کلاریترومایسین) در حال افزایش است. تخلیه و دبریدمان جراحی تهاجمی باید سریعا در بیماران مبتلا به عفونت‌های وخیم بافت نرم، آغاز شود.

انتقال اوروفارنژیالی مداوم *استرپتوکوکوس پایوژنز* می‌تواند پس از درمان کامل رخ دهد. دلیل آن می‌تواند پیگیری ضعیف دوره درمانی، عفونت مجدد با گونه‌ای جدید یا انتقال پایدار در کانون دور افتاده باشد. از آنجایی که مقاومت در برابر پنی‌سیلین در بیمارانی با انتقال اوروفارنژیال مشاهده نشده است، پنی‌سیلین می‌تواند برای یک دوره درمانی اضافی مورد استفاده قرار گیرد. اگر انتقال همچنان ادامه یابد، درمان مجدد انجام نمی‌شود زیرا درمان آنتی‌بیوتیکی طولانی مدت می‌تواند فلور باکتریایی نرمال را مختل کند. درمان آنتی بیوتیکی در بیماران مبتلا به فارنژیت بهبودی علائم را سرعت می‌بخشد و اگر در طول ۱۰ روز اولیه بیماری بالینی شروع شود، از تب روماتیسمی جلوگیری می‌کند. به نظر نمی‌رسد درمان آنتی‌بیوتیکی اثری بر روی پیشروی گلومرولونفریت حاد داشته باشد.

بیمارانی با سابقه تب روماتیسمی نیازمند پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی بلند مدت برای جلوگیری از عود مجدد بیماری می‌باشند. از آنجایی که آسیب دریچه‌های قلب این بیماران را در معرض اندوکاردیت قرار می‌دهد، آن‌ها نیز باید قبل از انجام عمل جراحی که می‌توانند باکتریمی‌های گذرا را تحریک کند (نظیر عمل‌های دندانپزشکی)، از پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی استفاده کنند. درمان آنتی بیوتیکی خاص روند بیماری گلومرولونفریت حاد را تغییر نمی‌دهد، و درمان پیشگیری کننده تجویز نمی‌شود زیرا عود مجدد بیماری در این بیماران مشاهده نشده است.

استرپتوکوکوس آگالاکتیه

استرپتوکوکوس آگالاکتیه تنها گونه‌ای است که دارای آنتی‌ژن گروه B می‌باشد. در ابتدا این ارگانیسم به عنوان عامل بیماری سپسیس زایمانی (Puerpral Sepsis) شناسایی شد. اگرچه هم اکنون این بیماری نسبتا غیر شایع است، اما *استرپتوکوکوس آگالاکتیه* به عنوان عامل مهم ایجاد بیماری‌های سپتی سمی، پنومونی و مننژیت در نوزادان تازه متولد شده و همچنین بیماری‌های مهم در بزرگسالان بهتر شناخته شده است (رجوع کنید به کادر ۱-۱۶).

فیزیولوژی و ساختار

استرپتوکوکوس‌های گروه B، کوکسی‌های گرم مثبت (۰/۶ تا ۱/۲ میکرومتر) می‌باشند که در نمونه‌های بالینی زنجیره‌های کوتاه و در کشت زنجیره‌های بلندتر تشکیل می‌دهند که این مشخصه‌ها آن‌ها را از *استرپتوکوکوس پایوژنز* در رنگ میزی گرم غیر قابل تمایز می‌کند. بر روی محیط‌های غنی شده با مواد مغذی خوب رشد می‌کنند و بر خلاف کلونی‌های *استرپتوکوکوس پایوژنز*، کلونی‌های *استرپتوکوکوس آگالاکتیه* بزرگتر و با ناحیه باریکی از بتا- همولیز می‌باشند. برخی سویه‌ها (۱ تا ۲ درصد) غیر همولیتیک می‌باشند، اگرچه شیوع آن‌ها به دلیل اینکه گونه‌های غیر همولیتیک معمولا برای آنتی‌ژن گروه B غربالگری نمی‌شوند، ممکن است غیر قابل تخمین باشد.

سویه‌های *استرپتوکوکوس آگالاکتیه* بر اساس سه مارکر سرولوژیک می‌توانند توصیف شوند: (۱) آنتی‌ژن B پلی‌ساکاریدی دیواره سلولی اختصاصی گروه (آنتی‌ژن گروه بندی لانسفیلد). (۲) ۹ پلی ساکارید کپسولی اختصاصی تیپ

Ia، Ib و II تا VIII). (۳) پروتئین‌های سطحی (متداول‌ترین آن‌ها آنتی‌ژن C (C antigen) می‌باشـد). پلی‌ساکاریدهای اختصاصی تیپ نشـانگرهای اپیدمیولوژیکی مهم می‌باشند کـه از این میان سـروتیپ‌های Ia، Ib، II، III و V معمولا بیشـتر با کلونیزاسیون و بیماری مرتبط می‌باشند. آگاهی از سروتیپ‌های خاص مرتبط با بیماری و الگوهای تغییر شیوع سروتیپ برای تولید واکسن حائز اهمیت است.

بیماریزایی و ایمنی

مهمترین فاکتور بیماریزایی *استرپتوکوکوس آگالاکتیه* کپسـول پلی‌سـاکاریدی (Polysaccharide Capsule) می‌باشد که تا زمانی که بیمار آنتی‌بادی‌های اختصاصی تیپ تولید نکرده، با فاگوسـیتوز تداخل ایجاد می‌کند. زمانی که آنتی‌بادی‌ها بر علیه آنتی‌ژن‌های کپسـولی اختصاصی تیپ ترشح شـوند، نقش حفاظتی دارند، فاکتوری که تا اندازه‌ای تمایل این ارگانیسم برای کلونیزاسیون در نوزادان را توضیح می‌دهد. در هنگام عدم حضور آنتی‌بادی‌های مادری، نوزاد در معرض خطر بیماری قرار دارد. علاوه بر این، کلونیزاسیون تناسلی با اسـترپتوکوکوس گروه B با افزایش خطر زایمان زودرس همراه می‌باشـد و نـوزادان نارس در معرض خطر بالاتری از بیماری قرار دارند. مسیرهای کلیدی کلاسیک و آلترناتیو کمپلمان برای کشتن استرپتوکوکوس‌های گروه B خصوصا انواع Ia، III و V مورد نیاز است. در نتیجه احتمال گسـترش سیستمیک ارگانیسـم در نوزادان نارس کلونیزه شده و از نظر فیزیولوژیکی با سـطوح کمپلمان پایین یا در نوزادانـی که گیرنده‌های کمپلمان آن‌ها یا گیرنده‌های جزء FC آنتی‌بادی‌های ایمونوگلوبین G(Ig) بر روی نوتروفیل‌ها ظاهر نشـده اسـت، بالاتر می‌باشـد. همچنین یافت شده است که پلی‌سـاکاریدهای کپسولی اختصاصی تیپ مربوط به اسـترپتوکوکوس‌های تیپ‌هـای Ia، Ib و II دارای یک زیر واحد انتهایی از اسـید سیالیک (Sialic Acid) می‌باشند. اسید سـیالیک می‌تواند فعال‌سازی مسیر آلترناتیو کمپلمان را متوقف کند و از اینرو با فاگوسـیتوز شدن این سویه‌های استرپتوکوکوس گروه B تداخل کند.

اپیدمیولوژی

استرپتوکوکوس‌های گروه B مجرای معدی- روده‌ای تحتانی و مجرای ادراری- تناسلی را کلونیزه می‌کنند. ناقل واژینال گذرا در ۱۰ تا ۳۰ درصد زنان باردار دیده شده است، اگرچه شیوع آن بستگی به زمانی از دوره بارداری که نمونه‌گیری انجام می‌شـود و تکنیک‌های کشت مورد اسـتفاده دارد.

حدود ۶۰ درصد نوزادان متولد شده از مادران کلونیزه شده، با ارگانیسـم‌های مادر خود کلونیزه می‌باشند. احتمال کلونیزاسـیون در زمان تولـد اگر مادر با تعـداد زیادی از باکتری‌ها کلونیزه شده باشـد، بالا است. دیگر فاکتورهای خطر برای کلونیزه شـدن نوزاد شامل زایمان زودرس، پاره شدن طولانی مدت غشـاء جنینی و تب زایمانی می‌باشد. بیمـاری در نـوزادان کمتـر از ۷ روز، بیمـاری زودرس (Early-onest Disease) نامیده می‌شود. بیماری که بین ۱ هفته تا ۳ ماه پس از تولد ظاهر می‌شـود، بیماری دیررس (Late-onest Disease) نامیده می‌شـوند. سروتیپ‌هایی که معمولا بیشـتر با بیماری زودرس مرتبط می‌باشند شامل Ia (۳۵ تا ۴۰ درصد)، III (۳۰ درصد) و V (۱۵ درصد) هستند. سـروتیپ III مسئول اغلب موارد بیماری دیررس می‌باشد. سروتیپ‌های Ia و V در بیماری بالغین شایع‌ترین هستند.

کلونیزاسـیون و به دنبال آن ایجاد بیماری در جنین، می‌تواند در رحم، درهنـگام تولد و یا در طول چند ماه اول زندگی رخ دهد. استرپتوکوکوس آگالاکتیه شایع‌ترین علت سپتی سمی و مننژیت در تازه متولدین می‌باشد. استفاده از پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی در طول بارداری مسئول کاهش شـدید بیماری جنینی، از حدود ۱/۷ مـورد عفونت به ازاءِ زایمان زنده در سـال ۱۹۹۳ تا ۰/۲۲ مورد عفونت در سال ۲۰۱۶ می‌باشد.

خطر بیماری تهاجمی در زنان باردار نسبت به مردان و زنان غیر باردار بیشتر است. عفونت‌های مجاری ادراری، آمینیونیـت، اندومتریت و عفونت‌های زخمی شـایع‌ترین تظاهـرات در زنان بـاردار می‌باشـند. عفونت‌ها در مردان و زنـان غیر باردار اصولا عفونت‌های بافت نرم و پوسـت، باکتریمـی، اوروسپسـیس (Urosepsis) (عفونت مجرای ادراری همراه با باکتریمی) و پنومونی می‌باشد. شرایطی که به بروز بیماری در بالغین غیر باردار کمک می‌کنند شـامل دیابت ملیتوس، بیماری مزمن کبدی و کلیوی، سـرطان و عفونت HIV هستند.

بیماری‌های بالینی

بیماری نوزادی زودرس

علائم بالینی بیماری استرپتوکوکوسی گروه B که از طریق رحم یا هنگام تولد کسب شده، در طی هفته اول تولد بروز می‌نمایند. بیماری زودرس که به وسیله باکتریمی، پنومونی یا مننژیت مشخص می‌شود قابل تمایز از سپسیس ایجاد شده توسط دیگر ارگانیسم‌ها نمی‌باشد. از آنجایی که درگیری ریوی در اکثر نوزادان دیده می‌شود و درگیری مننژ ممکن است در ابتدا نامشخص باشد، بررسی مایع مغزی نخاعی (CSF) برای تمام کودکان عفونی لازم است. میزان و مرگ و میر به دلیل تشخیص سریع و مراقبت‌های حمایتی بهتر به کمتر از ۵ درصد کاهش یافته است، اما ۱۵ تا ۳۰ درصد نوزادان که از مننژیت جان سالم بدر می‌برند دچار عوارض عصبی شامل کوری، کری و عقب ماندگی ذهنی شدید می‌شوند.

بیماری نوزادی دیررس

بیماری دیررس از طریق یک منبع اگزوجنوس (مانند مادر، نوزاد دیگر) و بین هفته اول و سه ماه اول زندگی بروز می‌کند (مورد بالینی ۲-۱۶). تظاهر غالب باکتریمی همراه با مننژیت می‌باشد که شبیه بیماری ایجاد شده توسط دیگر باکتری‌ها است. اگرچه میزان مرگ و میر پایین است (مثلاً ۳ درصد)، مشکلات نورولوژیک در کودکان مبتلا به مننژیت شایع می‌باشند (مثلاً ۲۵ تا ۵۰ درصد).

عفونت‌ها در زنان باردار

اندومتریت پس از زایمان (Postpartum Endometritis)، عفونت زخم و عفونت‌های مجرای ادراری در زنان هنگام بارداری یا بلافاصله پس از آن رخ می‌دهد. از آنجایی که سلامت جسمی زنان باردار عموما خوب است، پیش آگهی برای آن‌هایی که درمان مناسب می‌گیرند، عالی است. عوارض ثانویه باکتریمی مانند اندوکاردیت، مننژیت و استئومیلیت نادر می‌باشند.

عفونت‌ها در زنان غیر باردار و مردان

در مقایسه با زنان بارداری که عفونت استرپتوکوکوسی گروه B دارند، مردان و زنان غیر باردار که عفونت‌های استرپتوکوکوسی گروه B دارند، معمولا مسن‌تر هستند و

مورد بالینی ۲-۱۶. بیماری استرپتوکوکوسی گروه B در یک نوزاد

در ادامه، توصیفی از بیماری استرپتوکوکوسی گروه B در یک نوزاد را خواهید خواند. یک نوزاد پسر با وزن ۳۴۰۰ گرم به طور نابهنگام بدنیا آمد. معاینات فیزیکی نوزاد در طول هفته اول زندگی نرمال بود. اما غذا خوردن بیمار در طول هفته دوم غیر عادی بود. در روز ۱۳، کودک بعلت حملات گسترده در بیمارستان بستری شد. مقدار کمی CSF کدر بوسیله لامبار پانکچر جمع‌آوری شد و در کشت استرپتوکوکوس آگالاکتیه سروتیپ III جدا شد. علی رغم شروع سریع درمان، در کودک هیدروسفالی ایجاد شد که نیاز به کار گذاشتن شانت آتریوونتریکولار بود. نوزاد در سن سه و نیم ماهگی با عقب ماندگی دستگاه سایکوموتور مرخص شد. این بیمار مننژیت نوزادی را که توسط سروتیپ استرپتوکوکوس گروه B در یک بیماری دیررس ایجاد می‌شود را نشان داده و همچنین بیانگر عوارض مربوط به این عفونت می‌باشد.

دارای شرایط تضعیف کننده زمینه‌ای می‌باشند. شایع‌ترین تظاهرات بیماری باکتریمی، پنومونی، عفونت‌های مفصلی و استخوانی و عفونت‌های بافت نرم و پوست می‌باشند. از آنجایی که این بیماران اغلب دارای ایمنی تضعیف شده می‌باشند مرگ و میر در این جمعیت بالاتر است.

تشخیص آزمایشگاهی

شناسایی آنتی‌ژن

تست‌هایی جهت شناسایی مستقیم استرپتوکوکوس‌های گروه B در نمونه‌های ادراری تناسلی موجود می‌باشند اما بسیار غیرحساس‌تر از آن هستند که برای غربالگری مادران و پیش بینی اینکه کدام نوزاد در خطر کسب بیماری جنینی است، استفاده شوند. همچنین تست‌های آنتی‌ژن بسیار غیرحساس هستند (کمتر از ۳۰ درصد) که بتوان روی مایع مغزی نخاعی (CSF) استفاده نمود. یک رنگ‌آمیزی گرم از CSF حساسیت خیلی بهتری دارد و باید از آن استفاده کرد.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

آزمایش تکثیر اسید نوکلئیک بر پایه واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) بوسیله سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) برای سواب‌های رکتال/ واژینال گرفته شده از زنان باردار، مورد تایید قرار گرفته است. معمولاً تست سریعاً قبل از زایمان انجام می‌شود تا راهنمای استفاده درمان

پروفیلاکتیک باشد و نوزادان را از خانم‌های کلونیزه شده محافظت نماید.

کشت

استرپتوکوکوس‌های گروه B به آسانی بر روی محیط‌های غنی شده از نظر تغذیه‌ای رشد می‌کنند و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون تشکیل کلونی‌های بزرگ می‌دهند، از اینرو شناسایی همولیز بتا ممکن است دشوار باشد و یا اینکه وجود نداشته باشد و در شناسایی ارگانیسم هنگامی که دیگر ارگانیسم‌ها در کشت وجود دارند، مشکل آفرین می‌باشد (مثلا در کشت واژینال). از اینرو محیط‌های مایع انتخابی با آنتی بیوتیک‌های اضافه شده برای متوقف کردن رشد دیگر ارگانیسم‌ها (مانند لیم برات (LIM Broth) دارای کولیستین (Colistin) و نالیدیکسیک اسید (Nalidixic Acid)) در حال حاضر توسط CDC برای تشخیص استرپتوکوکوس‌های گروه B در زنان بین هفته ۳۵ و ۳۷ بارداری، توصیه شده است.

شناسایی

از آنجاییکه استرپتوکوکوس آگالاکتیه تنها عضو در گروه استرپتوکوک‌های گروه B می‌باشد ایزوله‌ها بصورت قطعی توسط اثبات کربوهیدرات اختصاصی گروه دیواره سلولی تشخیص داده می‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

استرپتوکوکوس‌های گروه B به پنی‌سیلین (Penicillin) حساس می‌باشند که این داروی انتخابی (Choice) است. از آنجایی که دیگر باکتری‌ها می‌توانند مسئول بیماری نوزادی (مثلاً *استرپتوکوکوس پنومونیه*، *لیستریا*، باسیل‌های گرم منفی) باشند، جهت درمان تجربی باید از درمان وسیع‌الطیف استفاده گردد. در بیمارانی که نسبت به پنی‌سیلین حساسیت دارند می‌توان از سفالوسپورین یا ونکوماسین استفاده نمود. مقاومت به ماکرولیدها، کلیندامایسین و تتراسایکلین‌ها شایع است، بنابراین این داروها نباید انتخاب شوند مگر اینکه اثبات شود که در محیط آزمایشگاه فعال می‌باشند.

در تلاش برای جلوگیری از بیماری جنینی، پیشنهاد می‌شود که تمام زنان باردار باید از جهت کلونیزاسیون با استرپتوکوکوس‌های گروه B در هفته ۳۵ تا ۳۷ بارداری غربالگری شوند (جهت اطلاعات بیشتر به این آدرس CDC رجوع کنید:

www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines/index.html.

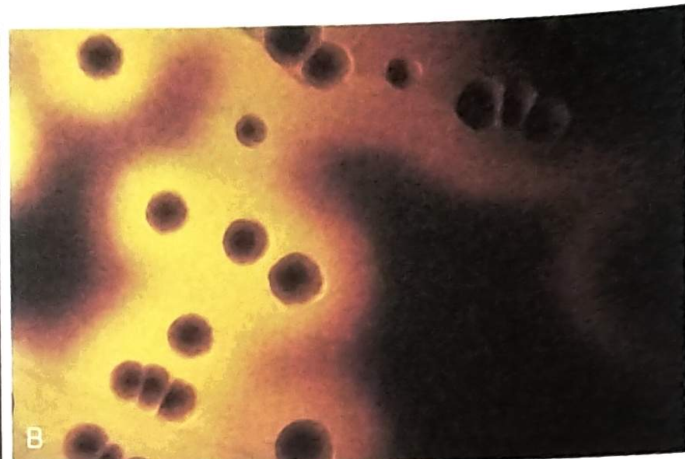
برای تمام زنانی که کلونیزه شده یا در معرض خطر بالا هستند باید کموپروفیلاکسی انجام شود. یک زن باردار هنگامی در معرض خطر بالا برای تولد کودک مبتلا به بیماری استرپتوکوکوسی گروه B تهاجمی قرار دارد که در زایمان قبلی فرزندی بدنیا آورده که بیماری را داشته یا فاکتورهای خطر برای بیماری در هنگام تولد حضور داشته باشد. این فاکتورهای خطر (۱) دمای حداقل ۳۸ درجه سانتی‌گراد در زمان زایمان، (۲) تخریب غشاء جنینی حداقل ۱۸ ساعت قبل از زایمان، و (۳) کشت واژینال یا رکتال مثبت برای ارگانیسم‌ها در هفته ۳۵ تا ۳۷ از بارداری، می‌باشند. استفاده از پنی‌سیلین G یا آمپی‌سیلین داخل وریدی حداقل ۴ ساعت قبل از زایمان پیشنهاد می‌شود. برای زنانی که به پنی‌سیلین حساسیت دارند سفازولین استفاده می‌شود، یا کلیندامایسین (اگر باکتری حساس باشد) یا ونکومایسین برای مادرهایی که در خطر بالا برای آنافیلاکسی هستند، استفاده می‌گردد. این کار سطوح بالای آنتی بیوتیک حفاظتی را در سیستم گردش خون نوزاد در هنگام تولد تضمین می‌کند.

از آنجایی که بیماری نوزادی با آنتی‌بادی‌های در گردش کاهش یافته در مادر مرتبط می‌باشد، تلاش برای تولید واکسن پلی‌والان علیه سروتیپ‌های Ia، Ib، II، III و V ادامه دارد. پلی‌ساکاریدهای کپسولی ایمونوژن‌های ضعیفی می‌باشند اما ترکیب آن‌ها با توکسوئید کزاز ایمنی‌زایی واکسن را بهبود بخشیده است. آزمایش‌های این واکسن پلی‌والان نشان داد که سطوح حفاظتی از آنتی‌بادی‌ها در مدل‌های حیوانی تحریک شده‌اند. با این وجود، در حال حاضر واکسن دارای مجوز، در دسترس نمی‌باشد.

دیگر استرپتوکوکوس‌های بتا - همولیتیک

در میان دیگر استرپتوکوکوس‌های بتا-همولیتیک، گروه‌های C، F و G معمولا بیشتر با بیماری انسانی مرتبط می‌باشند. ارگانیسم‌های حائز اهمیت خاص شامل





شکل ۵-۱۶. استرپتوکوکوس گروه C. **A**، *استرپتوکوکوس آنژینوسوس*، گونه‌هایی با کلونی کوچک. **B**، *استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه*، گونه‌هایی با کلونی بزرگ.

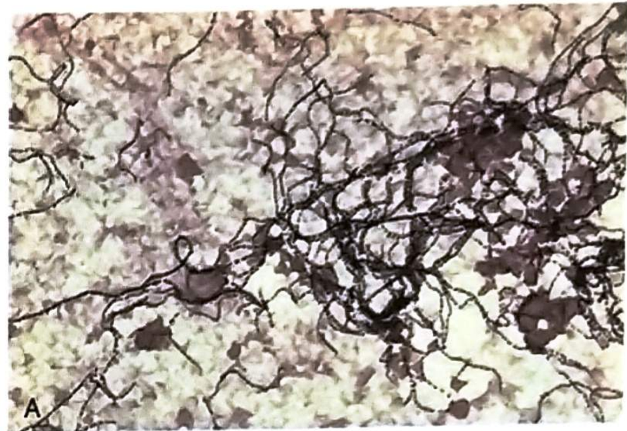
گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس (شامل *استرپتوکوکوس کانستلاتوس*، *استرپتوکوکوس آنژینوسوس* و *استرپتوکوکوس اینترمدیوس*) و *استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه* می‌باشند. اعضای بتا-همولیتیک گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس می‌توانند دارای آنتی‌ژن پلی‌ساکاریدی گروه A، C، F یا G بوده (یا هیچ‌گونه آنتی‌ژن اختصاصی گروه ندارند) و *استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه* می‌تواند دارای آنتی‌ژن گروه G یا C باشد. باید خاطر نشان کرد که یک ایزوله منفرد تنها دارای یک آنتی‌ژن گروه می‌باشد. ایزوله‌های گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس به شکل کلونی‌های کوچک (نیاز به ۲ روز انکوباسیون دارند) با ناحیه باریکی از بتا - همولیز رشد می‌کنند (شکل ۵-۱۶ A). این گونه‌ها اصولا با ایجاد آبسه مرتبط می‌باشند و نه فارنژیت، برخلاف دیگر استرپتوکوکوس‌های گروه A یعنی *استرپتوکوکوس پایوژنز*، *استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه* تولید کلونی‌هایی با ناحیه بتا - همولیز بزرگ بر روی محیط‌های آگار خوندار (شکل ۵-۱۶ B)، می‌کند که این رفتار آن شبیه به *استرپتوکوکوس پایوژنز* است. علاوه بر این، *استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه* سبب فارنژیت (Pharyngitis) می‌شود که برخی مواقع بوسیله گلومرولونفریت حاد پیچیده‌تر می‌شود اما هرگز تب روماتیسمی رخ نمی‌دهد.

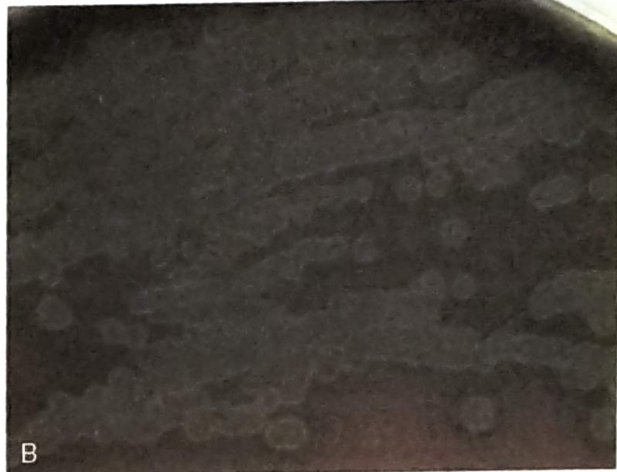
استرپتوکوکوس‌های ویریدنس

گروه استرپتوکوکوس‌های ویریدنس مجموعه‌ای هتروجنوس از استرپتوکوکوس‌های آلفا همولیتیک و غیرهمولیتیک می‌باشند (شکل ۶-۱۶). گونه‌ها و زیرگونه‌های بسیاری شناسایی شده‌اند و بیشتر آن‌ها به پنج زیر گروه تقسیم می‌شوند. این طبقه‌بندی از لحاظ بالینی حائز اهمیت می‌باشند زیرا بسیاری از این گونه‌هایی که در پنج زیر گروه قرار دارند، مسئول بیماری‌های خاص می‌باشند (جدول ۴-۱۶ را ببینید). برخی از اعضای استرپتوکوکوس‌های ویریدنس (مانند گروه *استرپتوکوکوس آنژینوسوس*) می‌توانند سویه‌های بتا-همولیتیک با پلی‌ساکاریدهای دیواره سلولی اختصاصی گروه داشته باشند (بنابراین به طبقه‌بندی گمراه‌کننده این جنس کمک می‌کند). علاوه بر این استرپتوکوکوس پنومونیه عضوی از زیر گروه استرپتوکوکوس میتیس (*Streptococcus mitis subgroup*) می‌باشد. از آنجایی که استرپتوکوکوس پنومونیه بیماریزاترین عضو گروه ویریدنس می‌باشد، به طور جداگانه در این فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت. اگرچه اغلب پزشکان و میکروبیولوژیست‌ها استرپتوکوکوس پنومونیه را به عنوان استرپتوکوکوس‌های ویریدنس تلقی نمی‌کنند.

استرپتوکوکوس‌های ویریدنس در اوروفارنکس، مجرای معدی - روده‌ای و مجرای ادراری تناسلی کلونیزه می‌شود. همانند اغلب دیگر استرپتوکوکوس‌ها، گونه‌های ویریدنس از لحاظ تغذیه‌ای سخت گیر می‌باشند و نیازمند محیط‌های پیچیده غنی شده با محصولات خونی می‌باشند و مکررا باید در فضای انکوباسیون حاوی ۵ تا ۱۰ درصد دی اکسید کربن افزوده شده قرار گیرند.

اگرچه، اغلب استرپتوکوکوس‌های ویریدنس، با حداقل غلظت‌های مهاری (MICs) کمتر از ۰/۱ میکروگرم



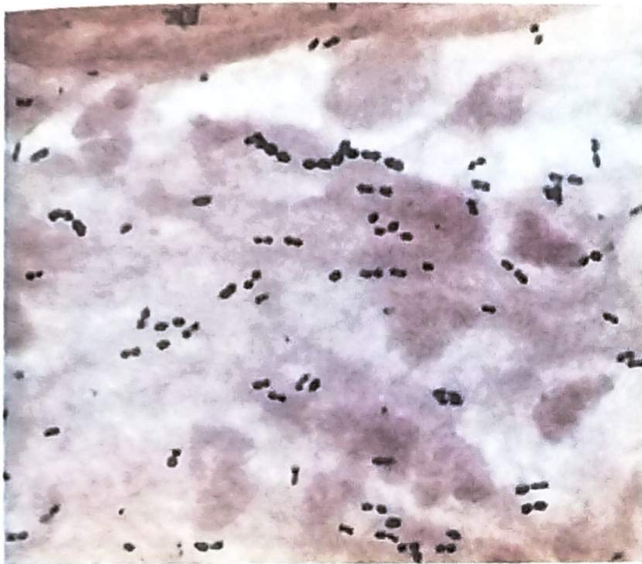


شکل ۶-۱۶. استرپتوکوکوس میتیس. **A**، رنگ‌آمیزی گرم از کشت خون. **B**، کلونی‌های آلفا-همولیتیک.

در هر میلی‌لیتر به پنی‌سیلین حساس بودند. با این وجود، استرپتوکوکوس‌های با مقاومت متوسط (MIC پنی‌سیلین ۰/۲ تا ۲ میکروگرم در هر میلی لیتر) و بسیار مقاوم (MIC بیشتر از ۲ میکروگرم در هر میلی لیتر) در گروه استرپتوکوکوس میتیس شایع شده است. عفونت‌های ناشی از ایزوله‌هایی با مقاومت متوسط را می‌توان معمولا با ترکیبی از پنی‌سیلین و یک آمینوگلیکوزید درمان کرد. با این وجود، آنتی بیوتیک‌های جایگزین از قبیل ونکومایسین یا سفالوسپورین وسیع‌الطیف را باید برای درمان عفونت‌های شدید استفاده کرد.

استرپتوکوکوس پنومونیه

بیش از ۱۰۰ سال پیش، *استرپتوکوکوس پنومونیه* به طور جداگانه توسط پاستور (Pasteur) و استینبرگ (Steinberg) ایزوله شد. از آن زمان، تحقیق روی این ارگانیسم منجر به یافته‌های ارزشمندی در زمینه ژنتیک



شکل ۷-۱۶. رنگ‌آمیزی گرم *استرپتوکوکوس پنومونیه*.

مولکولی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی و ایمونوپروفیلاکسی مرتبط با واکسن شده است. متاسفانه، بیماری پنوموکوکوسی هنوز عامل موربیدیتی و مرگ و میر می‌باشد.

فیزیولوژی و ساختار

پنوموکوکوس یک کوکسی گرم مثبت کپسول‌دار (encapsulated) می‌باشد. سلول‌ها ۰/۵ تا ۱/۲ میکرومتر قطر دارند، بیضی شکل می‌باشند و بصورت جفت جفت (معمولا تحت عنوان دیپلوکوکوس نامیده می‌شوند) یا زنجیره‌های کوتاه مرتب شده‌اند (شکل ۷-۱۶). سلول‌های پیرتر به آسانی رنگ خود را از دست می‌دهند و به نظر گرم منفی می‌آیند. مورفولوژی کلونی متغیر است به طوری که کلونی‌های سویه‌های کپسول دار معمولا بزرگ (۱ تا ۳ میلی‌متر قطر بر روی بلاد آگار، کوچکتر بر روی آگار شکلاتی یا خون حرارت دیده)، گرد و موکوئیدی می‌باشند و کلونی‌های سویه‌های فاقد کپسول کوچکتر هستند و به نظر مسطح می‌آیند. تمام کلونی‌ها با افزایش عمر دچار اتولیز می‌شوند یعنی قسمت مرکزی کلونی حل می‌شود و یک ظاهر گود مانند ایجاد می‌کند. اگر که به طور هوازی انکوبه شوند بر روی آگار خوندار کلونی‌ها به نظر آلفا همولیتیک می‌آیند و اگر در شرایط بی‌هوازی رشد کنند ممکن است بتاهمولیتیک باشند. ظاهر آلفا همولیتیک در نتیجه تولید پنومولیزین (Pneumolysin) می‌باشد، این آنزیمی است که هموگلوبین را تجزیه می‌کند و محصولی سبز رنگ تولید می‌کند.

ارگانیسم نیازهای تغذیه‌ای سخت‌گیرانه‌ای دارد و تنها روی محیط‌های غنی شده با محصولات خونی افزوده شده، رشد می‌نماید. *استرپتوکوکوس پنومونیه* می‌تواند کربوهیدرات‌ها را تخمیر کند که اسید لاکتیک محصول فرعی متابولیکی اولیه می‌باشد. استرپتوکوکوس پنومونیه بر روی محیط‌های با غلظت‌های بالای گلوکز به طور ضعیف رشد می‌کند زیرا در چنین شرایطی اسید لاکتیک به سرعت به سطوح توکسیک می‌رسد. همانند تمام استرپتوکوکوس‌ها، ارگانیسم فاقد کاتالاز می‌باشد. اگر منبع خارجی از کاتالاز (مثلا از خون) فراهم نشود تجمع پر اکسید هیدروژن رشد *استرپتوکوکوس پنومونیه* را متوقف می‌کند، همانگونه که بر روی شکلات آگار مشاهده می‌شود.

سویه‌های بیماریزای *استرپتوکوکوس پنومونیه* با یک کپسول پلی‌ساکاریدی کمپلکس (Complex Polysaccharide Capsule) پوشیده شده‌اند. پلی‌ساکاریدهای کپسولی برای طبقه‌بندی سرولوژیک سویه‌ها مورد استفاده می‌گیرد. در حال حاضر بیش از ۹۰ سروتیپ شناسایی شده‌اند. پلی‌ساکاریدهای کپسولی تخلیص شده از شایع‌ترین سروتیپ‌های ایزوله شده، در واکسن پلی‌والان (Polyvalent Vaccine) استفاده می‌شوند. هریک از سویه‌های استرپتوکوکوس پنومونیه از طریق نوترکیبی ژنومی و موتاسیون‌های نقطه‌ای در ژن‌های کپسولی می‌توانند سروتایپ‌های کپسولی خود را تغییر دهند. نوترکیبی همچنین با کسب ژن‌های کدکننده مقاومت به پنی‌سیلین همراه است، بنابراین استفاده از واکسن‌ها یا درمان آنتی‌بیوتیکی می‌تواند انتخاب و انتشار سروتایپ‌های کپسولی جدید را تسهیل نماید.

لایه پپتیدوگلیکان دیواره سلولی پنوموکوکوس یک نمونه تیپیک از کوکسی‌های گرم مثبت می‌باشد. زنجیره‌های الیگوپپتیدی به زیر واحدهای متناوب ان-استیل گلوکز آمین و ان-استیل مورامیک اسید متصل هستند که به نوبه خود بوسیله پل‌های پنتاگلیسینی (Pentaglycine Bridges) اتصال متقاطع برقرار نموده‌اند. دیگر ترکیب اصلی دیواره سلولی اسید تایکوئیک می‌باشد. در دیواره سلولی پنوموکوکوس دو فرم اسید تایکوئیک (Teichoic Acid) وجود دارد که یکی بر روی سطح سلول نمایان است و دیگری فرمی مشابه که بصورت کووالانسی به لیپیدهای غشاء پلاسمایی متصل می‌باشد. اسید تایکوئیک نمایان شده (Exposed teichoic acid) به لایه پپتیدوگلیکان متصل است و به درون کپسول سطحی گسترش یافته است. این ساختار اختصاصی گونه (Species-specific) پلی‌ساکارید C (C Polysaccharide) نامیده می‌شود و با کربوهیدرات اختصاصی گروه مشاهده شده توسط لانسفیلد در استرپتوکوکوس‌های بتاهمولیتیک غیر مرتبط می‌باشد. پلی‌ساکارید C در حضور کلسیم یک جزء گلوبولین سرم (پروتئین واکنش دهنده C [CRP]) را رسوب می‌دهد. CRP در افراد سالم در غلظت‌های پایین وجود دارد، اما در بیماران با بیماری‌های التهابی حاد دارای غلظت افزایش یافته است (بنابراین بررسی سطوح CRP برای پیش بینی التهاب مورد استفاده قرار می‌گیرد). اسید تایکوئیک متصل به لیپیدها در غشاء سیتوپلاسمی باکتریایی، آنتی‌ژن F (F antigen) نامیده می‌شود زیرا می‌تواند با آنتی‌ژن‌های سطحی فورسمن (Forssman Surface Antigenes) روی سلول‌های پستانداران واکنش متقاطع نشان دهد. هر دو فرم اسید تایکوئیک همراه با فسفوریل کولین (Phosphorylcholine) انتهایی می‌باشند. فسفوریل کولین منحصر به دیواره سلولی *استرپتوکوکوس پنومونیه* می‌باشد و نقش تنظیم کنندگی مهمی در هیدرولیز دیواره سلولی ایفا می‌کند. فسفوریل‌کولین برای فعالیت اتولیزین پنوموکوکوسی یعنی آمیداز (Amidase)، در هنگام تقسیم سلولی باید وجود داشته باشد.

بیماریزایی و ایمنی

اگرچه *استرپتوکوکوس پنومونیه* به طور گسترده مطالعه شده است، هنوز در مورد بیماریزایی بیماری پنوموکوکوسی اطلاعات زیادی باید به دست آورده شود. تظاهرات بیماری اصولا توسط پاسخ میزبان به عفونت ایجاد می‌شوند تا تولید فاکتورهای سمی اختصاصی ارگانیسم. از اینرو، درک چگونگی کلونیزاسیون اوروفارنکس بوسیله استرپتوکوکوس پنومونیه، گسترش آن به درون بافت‌های بصورت طبیعی استریل و تحریک پاسخ التهابی موضعی و فرار از کشته شدن توسط سلول‌های فاگوسیت کننده، بسیار مهم است.

کلونیزاسیون و مهاجرت

استرپتوکوکوس پنومونیه یک پاتوژن انسانی است که اوروفارنکس را کلونیزه نموده و سپس تحت شرایط خاص

قادر به گسترش به ریه‌ها، سینوس‌های پارانازال یا گوش میانی می‌باشد. همچنین می‌تواند بوسیله خون به مناطق دور مانند مغز انتقال یابد. کلونیزاسیون اولیه در اوروفارنکس توسط اتصال و پیوند باکتری‌ها به سلول‌های اپیتلیال از طریق ادهسین‌های پروتئینی سطحی (Surface Protein Adhesins) تسهیل می‌شود. اگر باکتری در موکوس گرفتار شود و توسط عمل سلول‌های اپی‌تلیال مژه دار از راه‌های هوایی برداشته شود، از مهاجرت بعدی ارگانیسم به مجرای تنفسی تحتانی می‌تواند جلوگیری شود. باکتری‌ها با تولید IgA پروتئاز ترشحی و پنومولیزین (Pneumolysin) با این عمل حفاظتی تداخل می‌نمایند. IgA ترشحی بوسیله متصل کردن خود به باکتری در محل اتصال آنتی‌ژن و به موسین در ناحیه FC آنتی‌بادی، باکتری‌ها را در موسین به دام می‌اندازد. IgA پروتئاز باکتریایی از این بر هم کنش جلوگیری می‌نماید. پنومولیزین سایتوتوکسینی مشابه استرپتولیزین O در *استرپتوکوکوس پایوژنز* است که به کلسترول (Cholesterol) غشاء سلول میزبان متصل می‌شود و منفذ ایجاد می‌کند. این فعالیت می‌تواند سلول‌های اپیتلیال مژه دار و سلول‌های فاگوسیت کننده را تخریب نماید.

آسیب بافتی

یکی از مشخصه‌های عفونت‌های پنوموکوکوسی حرکت سلول‌های التهابی به کانون عفونت می‌باشد. اسید تایکوئیک پنوموکوکوسی، قطعات پپتیدوگلیکان و پنومولیزین این پروسه را واسطه گری می‌کنند. اسید تایکوئیک و قطعات پپتیدوگلیکان مسیر آلترناتیو پپتیدوگلیکان را فعال نموده و سبب تولید C5a می‌شوند که پروسه التهابی را میانجی گری می‌کند. این فعالیت توسط آنزیم باکتریایی آمیداز (Amidase)، که سبب افزایش آزاد سازی اجزاء دیواره سلولی می‌گردد، تقویت می‌شود. پنومولیزین مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال می‌کند و منجر به تولید C3a و C5a می‌شود. سایتوکین‌هایی مانند اینترکولین یک (IL-1) و فاکتور نکروزدهنده توموری آلفا (TNF-α) به نوبه خود توسط لوکوسیت‌های فعال شده تولید می‌شوند و منجر به مهاجرت بیشتر سلول‌های التهابی به محل عفونت، تب، آسیب بافتی و دیگر علائم اختصاصی عفونت پنوموکوکوسی می‌شوند. همچنین تولید پراکسید هیدروژن (Hydrogen Peroxide) بوسیله *استرپتوکوکوس پنومونیه* می‌تواند منجر به آسیب بافتی بوسیله واسطه‌های اکسیژنی فعال، شود.

در نهایت فسفوریل کولین (Phosphrylocholine) موجود در دیواره سلولی باکتریایی می‌تواند به گیرنده‌های فاکتور فعال کننده پلاکت که بر روی سطح سلول‌های اندوتلیال، لوکوسیت‌ها، پلاکت‌ها و سلول‌های بافتی از قبیل سلول‌های ریه‌ها و مننژها موجود می‌باشند، متصل شود. با اتصال به این گیرنده‌ها، باکتری‌ها می‌توانند وارد سلول شوند و در آنجا در برابر اوپسینه شدن و فاگوسیته شدن مصون بمانند و وارد نواحی دورتر مانند خون و سیستم عصبی مرکزی شوند. این فعالیت گسترش بیماری را تسهیل می‌کند.

زنده ماندن در برابر فاگوسیتوز

استرپتوکوکوس پنومونیه به دلیل حفاظت ضد فاگوسیتوزی که از طریق کپسول (Capsule) خود فراهم می‌شود و سرکوب انفجار تنفسی سلول فاگوسیت کننده به وسیله همولیزین که جهت کشتار درون سلولی مورد نیاز می‌باشد، در برابر فاگوسیتوز زنده می‌ماند. بیماریزایی *استرپتوکوکوس پنومونیه* نتیجه مستقیم این کپسول است. سویه‌های کپسول دار (صاف) می‌توانند در انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی بیماری ایجاد کنند، در حالی که سویه‌های بدون کپسول (خشن) غیر بیماریزا می‌باشند. آنتی‌بادی‌های ایجاد شده علیه پلی‌ساکاریدهای کپسولی اختصاصی تیپ در برابر بیماری ایجاد شده توسط سویه‌های مرتبط از لحاظ ایمونولوژیکی، حفاظت ایجاد می‌کنند. پلی‌ساکاریدهای کپسولی محلول می‌باشند و تحت عنوان مواد محلول خاص (Specific Soluble Substances) نامیده می‌شوند. پلی‌ساکاریدهای آزاد بوسیله اتصال با آنتی‌بادی‌های اپسونیک، می‌توانند ارگانیسم‌های زنده را از فاگوسیتوز حفاظت کنند.

اپیدمیولوژی

استرپتوکوکوس پنومونیه یک ساکن شایع گلو و نازوفارنکس در افراد سالم می‌باشد و کلونیزاسیون در کودکان شایع‌تر از بزرگسالان می‌باشد و در بزرگسالانی

که در یک خانوار با بچه زندگی می‌کنند نیز شایع است. کلونیزاسیون در ابتدا تقریباً در سن ۶ ماهگی رخ می‌دهد. به دنبال آن کودک با دیگر سروتیپ‌های ارگانیسم به طور گذرا کلونیزه می‌شود. مدت زمان ناقل بودن با هر سروتیپ که به طور موفقیت‌آمیز انتقال پیدا کرده به دلیل تولید و ایجاد ایمنی اختصاصی سروتایپ، کاهش می‌یابد. اگرچه سروتیپ‌های جدید در طول سال کسب می‌شوند، شیوع انتقال و بیماری مربوطه در ماه‌های سرد بالاترین است. سویه‌هایی از پنوموکوکوس‌ها که بیماری ایجاد می‌کنند شبیه آن‌هایی هستند که با انتقال مرتبط می‌باشند.

بیماری پنوموکوکوسی هنگامی رخ می‌دهد که ارگانیسم‌هایی کلونیزه شده در نازوفارنکس و اوروفارنکس، به ریه‌ها (پنومونی)، سینوس‌های پارانازال (سینوزیت)، گوش‌ها (عفونت گوش میانی) یا مننژها (مننژیت) گسترش یابند. گسترش استرپتوکوکوس پنومونیه از خون به دیگر نواحی بدن می‌تواند با تمام این بیماری‌ها، رخ دهد. مشخص شده که برخی سروتایپ‌ها تمایل ذاتی بالاتری برای ایجاد بیماری پنوموکوکی تهاجمی دارند.

اگرچه تولید واکسن‌ها برای جمعیت بزرگسال و اطفال، شیوع بیماری ناشی از *استرپتوکوکوس پنومونیه* را کاهش داده است، اما این ارگانیسم هنوز عامل عمده پنومونی باکتریایی کسب شده در خارج از بیمارستان، مننژیت، عفونت گوش میانی، سینوزیت و باکتریمی می‌باشد. بیماری در کودکان و سالمندان شایع است زیرا هر دو گروه سطوح پایینی از آنتی‌بادی‌های حفاظتی بر علیه پلی‌ساکاریدهای کپسولی پنوموکوکوسی دارند. سازمان بهداشت جهانی (WHO) تخمین می‌زند که بیش از ۷۵۰۰۰۰ کودک کمتر از ۵ سال هرساله در نتیجه پنومونی پنوموکوکی می‌میرند.

پنومونی زمانی اتفاق می‌افتد که ارگانیسم‌های دهانی اندوجنوس به درون راه‌های هوایی تحتانی آسپیره شوند. اگرچه سویه‌ها می‌توانند بوسیله قطرات هوا از شخصی به شخص دیگر در فضایی بسته گسترش یابند، امّا اپیدمی‌ها نادر هستند. بیماری هنگامی رخ می‌دهد که مکانیسم‌های دفاعی طبیعی (مانند رفلکس اپیگلوت، به دام افتادن باکتری‌ها بوسیله سلول‌های تولید کننده موکوس موجود در برونش، برداشتن ارگانیسم بوسیله اپیتلیوم تنفسی مژه دار و رفلکس‌های سرفه) مختل شده و به ارگانیسم‌ها اجازه می‌دهند اوروفارنکس را کلونیزه نموده و به ریه‌ها دسترسی پیدا کنند. بیماری پنوموکوکوسی معمولا بیشتر با داشتن سابقه بیماری تنفسی ویروسی از قبیل آنفلونزا یا با دیگر شرایطی که با پاک سازی باکتریایی مداخله می‌کنند مانند بیماری قلبی مزمن، الکلیسم، نقص قلبی تراکمی، دیابت ملیتوس، بیماری کلیوی مزمن و نقص عملکردی طحال یا اسپلنکتومی، مرتبط می‌باشد.

بیماری‌های بالینی

پنومونی

پنومونی پنوموکوکوسی هنگامی رخ می‌دهد که باکتری‌ها در فضاهای آلوئلی تکثیر می‌یابند (مورد بالینی ۳-۱۶). پس از آسپیراسیون باکتری‌ها به سرعت در مایع ادم غنی از مواد غذایی رشد پیدا می‌کنند. اریتروسیت‌ها که از مویرگ‌های پر از خون نشت می‌نمایند در آلوئل‌ها به همراه نوتروفیل‌ها و سپس ماکروفاژهای آلوئلی تجمع می‌یابند. پاک سازی زمانی رخ می‌دهد که آنتی‌بادی‌های ضد کپسول اختصاصی ترشح می‌شوند و فاگوسیتوز ارگانیسم و کشتن میکروب را تسهیل می‌کنند.

شروع تظاهرات بالینی بیماری پنومونی پنوموکوکوسی ناگهانی می‌باشد و شامل لرز تکان دهنده شدید و تب پایدار از ۳۹ تا ۴۱ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. بیمار اغلب ۱ تا ۳ روز قبل از شروع بیماری، علائم عفونت ویروسی مجرای تنفسی را دارد. اغلب بیماران سرفه ترشحی همراه با خلط خون آلود دارند و معمولا دارای درد سینه (پلورزی [pleurisy]) می‌باشند. از آنجایی که بیماری با آسپیراسیون مرتبط است، معمولا در لوله‌های تحتانی ریه موضعی می‌شود (نام پنومونی لوبار (Lobar pneumonia) از همین جا گرفته شده است، شکل ۸-۱۶). از اینرو کودکان و سالمندان می‌توانند برونکوپنومونی گسترده‌تری داشته باشند. بیماران معمولا به سرعت پس از شروع درمان ضد میکروبی مناسب بهبود می‌یابند که همراه با از بین رفتن کاملا علائم رادیولوژی پس از ۲ تا ۳ هفته است.

در کل میزان مرگ و میر ۵ درصد می‌باشد، اگر چه احتمال مرگ تحت تاثیر سروتیپ ارگانیسم و سن و بیماری زمینه‌ای بیمار، می‌باشد. میزان مرگ و میر در بیمارانی با بیماری ایجاد شده توسط *استرپتوکوکوس پنومونیه* تیپ ۳ (*S. pneumoniae* type 3) و همچنین سالمندان و بیماران

مورد بالینی ۳-۱۶. پنومونی ایجاد شده توسط استرپتوکوکوس پنومونیه

Costa و همکارانش زنی ۶۸ ساله را توصیف کردند که تا ۳ روز قبل از بستری در بیمارستان از سلامت خوبی برخوردار بود. دچار تب و لرز، ضعف فراینده و سرفه چرکین همراه با درد سینه پلوریتیک شد. هنگام بستری شدن تب دار بود و ضربان و سرعت تنفسی بالایی داشت و دارای اختلال تنفسی متوسط بود. بررسی‌های اولیه آزمایشگاه لوکوپنی، آنمی و نقص کلیوی حاد را نشان داد. رادیوگرافی سینه ترشحات در لب‌های چپ و راست تحتانی همراه افیوژن‌های پلورال را نشان داد. درمان با فلوروکینولون آغاز شد و کشت‌های خون و دستگاه تنفس برای استرپتوکوکوس پنومونیه مثبت بود. آزمایش‌های تکمیلی (الکتروفورز پروتئین ادرار و سرم) نشان داد که بیمار مولتیپل میلوما دارد. عفونت بیمار با یک دوره ۱۴روزه از آنتی بیوتیک‌ها برطرف شد. این بیمار تصویری تیپیک پنومونی لوبار پنوموکوکوسی و حساسیت افزایش یافته برای عفونت در بیماران دارای نقص‌هایی در توانایی جهت حذف کردن ارگانیسم‌های دارای کپسول، را نشان می‌دهد.

مبتلا به باکتریمی تایید شده، بیشتر است. در بیماران مبتلا به نقص عملکردی طحال یا اسپلنکتومی نیز می‌تواند بیماری شدید پنوموکوکوسی به دلیل کاهش پاک سازی باکتریایی از خون و نقص تولید آنتی‌بادی‌های اولیه، رخ دهد. در این بیماران، بیماری همراه با دوره برق آسا و میزان مرگ و میر بالا می‌باشد.

آبسه‌ها در بیماران دارای پنومونی پنوموکوکوسی معمولا تشکیل نمی‌شوند، به جز در کسانی که با سروتایپ‌های خاص (مثلا سروتیپ ۳) عفونی شده‌اند. افیوژن‌های پلورال تقریبا در ۲۵ درصد بیمارانی که دارای پنومونی پنوموکوکوسی دیده می‌شوند و امپیما (افیوژن چرکی) یک عارضه نادر است.

سینوزیت و عفونت گوش میانی

استرپتوکوکوس پنومونیه یک عامل شایع عفونت‌های حاد سینوس‌های پارانازال و گوش می‌باشد. بیماری معمولا به دنبال یک عفونت ویروسی مجرای تنفسی فوقانی پس از آنکه نوتروفیل‌های چند هسته‌ای (لوکوسیت‌ها) (PMNs) سرازیر می‌شوند و سینوس‌ها و کانال گوش را مسدود می‌کنند، بوجود می‌آید. عفونت گوش میانی (اوویتت مدیا)



شکل ۸-۱۶. قوام متراکم لوب تحتانی چپ در بیماران مبتلا به پنومونی که توسط *استرپتوکوکوس پنومونیه* ایجاد شده است.

اصولا درکودکان کم سن و سال دیده می‌شود، اما سینوزیت باکتریایی می‌تواند در تمام سنین در بیماران رخ دهد.

مننژیت

استرپتوکوکوس پنومونیه می‌تواند به درون سیستم عصبی مرکزی پس از باکتریمی، عفونت‌های گوش یا سینوس‌ها یا ضربه سر که سبب یک ارتباط بین فضای ساب آراکنوئید و نازوفارنکس می‌شود، گسترش یابد. با وجود اینکه مننژیت پنوموکوکوسی در نوزادان غیرشایع است، *استرپتوکوکوس پنومونیه* هم اکنون عامل ایجاد بیماری درکودکان و بزرگسالان می‌باشد. مرگ و میر و عوارض نورولوژیکی شدید در بیماران مبتلا به مننژیت ناشی از *استرپتوکوکوس پنومونیه* نسبت به کسانی که مبتلا به مننژیت ناشی از دیگر ارگانیسم‌ها هستند، ۴ تا ۲۰ برابر شایع‌تر است.

باکتریمی

باکتریمی در ۲۵ تا ۳۰ درصد بیماران مبتلا به پنومونی پنوموکوکوسی و در بیشتر از ۸۰ درصد بیماران مبتلا به مننژیت رخ می‌دهد. بر عکس، باکتری‌ها معمولا در خون بیماران مبتلا به سینوزیت یا عفونت گوش میانی وجود ندارد. اندوکاردیت می‌تواند در بیماران دارای دریچه‌های قلبی نرمال یا قبلا آسیب دیده رخ دهد. تخریب بافت دریچه شایع است.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

رنگ‌آمیزی گرم نمونه‌های خلط راه سریعی برای تشخیص پنومونی پنوموکوکوسی و مننژیت می‌باشد. ارگانیسم‌ها مشخصا به شکل کوکسی‌های گرم مثبت جفت جفت طویل احاطه شده به وسیله یک کپسول شفاف، مشاهده می‌شوند، از اینرو آن‌ها ممکن است گرم منفی نیز به نظر برسند (به ویژه در کشت‌های کهنه‌تر) زیرا آن‌ها تمایلی برای رنگ شدن به خوبی ندارند. علاوه بر این، ممکن است مورفولوژی آن‌ها در بیمارانی که درمان آنتی بیوتیکی دریافت می‌کنند، از بین برود. رنگ‌آمیزی گرم تاییدی با استرپتوکوکوس پنومونیه می‌تواند با واکنش کوئلانگ (Quellung Reaction) (اصطلاح آلمانی برای تورم) تایید شود. در این تست، آنتی‌بادی‌های ضد کپسولی پلی والان با باکتری‌ها مخلوط شده و سپس این مخلوط از نظر میکروسکوپی بررسی می‌شود. مشاهده حاله بزرگ‌تر در اطراف باکتری‌ها، یک واکنش مثبت برای *استرپتوکوکوس پنومونیه* محسوب می‌شود. یک تست جایگزین آن است که یک قطره از صفرا را با سوسپانسیونی از باکتری‌ها مخلوط می‌کنند. صفرا *استرپتوکوکوس پنومونیه* را حل خواهد نمود و هیچ ارگانیسمی در رنگ‌آمیزی گرم دیده نخواهد شد (یک تست سریع که بطور قابل توجهی مفیدتر است).

شناسایی آنتی‌ژن

پلی ساکارید C پنوموکوکوسی[1] در ادرار ترشح می‌شود و با استفاده از یک ایمونواسی تهیه شده بصورت تجاری، قابل شناسایی می‌باشد. برای دست یابی به بالاترین حساسیت، نیازمند این است که ادرار قبل از اینکه آزمایش شود به وسیله اولترافیلتراسیون تغلیظ شود. حساسیت تا ۷۰ درصد در بیماران مبتلا به پنومونی پنوموکوکوسی باکتریمیک گزارش شده است، هر چند، اختصاصیت به ویژه در بیماران کودک می‌تواند پائین باشد. به این دلیل، آزمایش برای کودکان مبتلا به عفونت‌های مشکوک توصیه نمی‌شود. حساسیت این تست برای بیماران مبتلا به مننژیت پنوموکوکوسی در صورتی است که CSF آزمایش شود به ۱۰۰ درصد می‌رسد، با این وجود، اگر در این بیماران ادرار آزمایش شود، تست دارای حساسیت و اختصاصیت ضعیفی می‌باشد.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

آزمایش‌های PCR برای شناسایی ایزوله‌های *استرپتوکوکوس پنومونیه* در نمونه‌های بالینی از قبیل CSF گسترش یافته‌اند. تست‌های مولتی پلکس تجاری برای تشخیص مننژیت ویروسی و باکتریایی در سال‌های اخیر به شکل گسترده‌ای ارائه شده است و ممکن است قابل اعتمادترین تست تشخیصی سریع باشد.

کشت

نمونه‌های خلط باید داخل یک محیط مغذی غنی شده که خون به آن اضافه شده تلقیح شوند. *استرپتوکوکوس پنومونیه* در کشت‌های خلط از تنها نیمی از بیماران مبتلا به پنومونی به دست آمده است، زیرا ارگانیسم نیازهای غذایی سخت گیرانه‌ای دارد و به سرعت توسط باکتری‌های دهانی آلوده کننده، پوشیده می‌شود. محیط‌های انتخابی جهت ایزوله نمودن ارگانیسم از نمونه‌های خلط تا اندازه‌ای با موفقیت به کار رفته است، اما برای افتراق استرپتوکوکوس پنومونیه از دیگر استرپتوکوکوس‌های آلفا همولیتیک که اغلب در نمونه حضور دارند، مهارت تکنیکی خاصی نیاز است. برای اینکه ارگانیسم مسئول سینوزیت یا اووتیت تشخیص قطعی داده شود می‌بایست یک آسپیراسیون از سینوس یا گوش میانی تهیه شود. نمونه‌های تهیه شده از نازوفارنکس یا گوش خارجی نباید کشت داده شوند. اگر درمان آنتی بیوتیکی قبل از جمع‌آوری نمونه آغاز نشده باشد، ایزوله کردن *استرپتوکوکوس پنومونیه* از مایع مغزی نخاعی دشوار نیست، از اینرو، بیش از نیمی از بیماران عفونی که حتی یک تک دوز از آنتی بیوتیک‌ها را دریافت نموده اند، کشت‌های منفی خواهند داشت. به این دلیل تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک هم اکنون به عنوان تست انتخابی برای تشخیص مننژیت شناخته می‌شوند.

شناسایی

ایزوله‌های *استرپتوکوکوس پنومونیه* هنگامی که اتولیزین‌ها پس از تماس با صفرا فعال می‌شوند به سرعت لیز می‌شوند (تست حلالیت در صفرا [Bile Solubility Test]).

1- Pneumococcal C Polysaccharide

بنابراین ارگانیسم را می‌توان به وسیله قرار دادن یک قطره از صفرا روی یک کلنی ایزوله شده، شناسایی کرد. اغلب کلونی‌های *استرپتوکوکوس پنومونیه* ظرف چند دقیقه حل می‌شوند، در حالیکه دیگر استرپتوکوکوس‌های آلفا همولیتیک بدون تغییر باقی می‌مانند. *استرپتوکوکوس پنومونیه* همچنین می‌تواند بوسیله حساسیت خود در برابر اپتوچین (Optochin) شناسایی شود (اتیل هیدروکوپرئین دی هیدروکلراید (Ethylhydrocupreine Dihydrochloride)). ایزوله روی پلیت بلاد آگار بصورت خطی کشت داده می‌شود و یک دیسک اشباع شده با اپتوچین در وسط کشت قرار می‌گیرد. پس از انکوباسیون شبانه یک هاله از رشد باکتریایی مهار شده در اطراف دیسک دیده می‌شود. تست‌های تشخیصی بیوشیمیایی، سرولوژیک، یا مولکولی تکمیلی برای شناسایی قطعی می‌توانند انجام شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

از نظر تاریخی پنی‌سیلین درمان انتخابی برای بیماری پنوموکوکوسی بود، با این وجود، در سال ۱۹۷۷، محققان در آفریقای جنوبی ایزوله‌هایی از *استرپتوکوکوس پنومونیه* مقاوم به آنتی بیوتیک‌های متعدد از جمله پنی‌سیلین را گزارش نمودند. اگرچه، مقاومت سطح-بالا نسبت به پنی‌سیلین (MIC حداقل ۲ میکروگرم در هر میلی لیتر) نسبتا غیر شایع بود امّا این وضعیت در ابتدای سال ۱۹۹۰ به شدت تغییر کرد. هم اکنون مقاومت به پنی‌سیلین در بیشتر از نیمی از سویه‌های ایزوله شده در ایالات متحده آمریکا و دیگر کشورها، مشاهده می‌شود. مقاومت نسبت به پنی‌سیلین‌ها با کاهش تمایل آنتی بیوتیک برای پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین موجود در دیواره سلول باکتریایی، مرتبط می‌باشد. بیماران عفونی شده با باکتری‌های مقاوم، در خطر افزایش یافته یک پیامد نامناسب هستند. مقاومت نسبت به ماکرولیدها (مثلا اریترومایسین)، تتراسایکلین‌ها و سفالوسپورین‌های کمتر وسیع (مثلا سفتریاکسون) شایع شده است. از اینرو، برای عفونت‌های پنوموکوکوسی شدید، درمان با ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌ها توصیه می‌شود تا اینکه نتایج تست تعیین حساسیت در آزمایشگاه، بدست آیند. برای درمان تجربی معمولاً ونکومایسین به همراه سفتریاکسون استفاده می‌شود و این درمان به وسیله درمان تک دارویی با یک سفالوسپورین موثر، فلوروکینولون یا ونکومایسین ادامه پیدا می‌کند.

تلاش برای پیشگیری و کنترل بیماری روی تولید واکسن‌های ضد کپسولی موثر متمرکز شده است. دو نوع واکسن مورد استفاده قرار می‌گیرند: واکسن‌های پلی‌ساکاریدی مولتی والان و واکسن‌های کونژوگه مولتی والان. پلی ساکاریدها آنتی‌ژن‌های غیر وابسته به T می‌باشند که لنفوسیت‌های B بالغ را تحریک می‌کنند اما لنفوسیت‌های T را تحریک نمی‌نمایند. کودکان بسیار کم سن و سال نسبت به آنتی‌ژن‌های غیر وابسته به سلول T واکنش نسبتا ضعیفی نشان می‌دهند، بنابراین این واکسن‌های پلی‌ساکاریدی برای این جمعیت غیرموثر است. بر عکس، کونژوگه کردن پلی ساکاریدها به پروتئین‌ها، یک پاسخ سلول T کمکی را تحریک می‌کند و در نتیجه آن یک پاسخ اولیه قوی شده میان کودکان و پاسخ بوستر موثر در زمان ایمن سازی مجدد را سبب می‌شود. این روش استفاده از واکسن‌های کونژوگه برای ایمن سازی‌های کودکان، همچنین برای دیگر پاتوژن‌های نوزادی همانند *هموفیلوس آنفلوانزا* به کار رفته است. برای کودکان زیر ۲ سال سری‌هایی از واکسیناسیون اولیه و یادآور با واکسن کونژوگه پنوموکوکوسی پیشنهاد می‌شود. درحالیکه برای کودکان بزرگتر و بالغین واکسن پلی‌ساکاریدی پنوموکوکوسی توصیه می‌گردد. جهت راهنمایی ویژه به وب‌سایت CDC مراجعه نمایید. کارآیی این واکسن‌ها بوسیله سروتایپ‌های شایع *استرپتوکوکوس پنومونیه* مسئول در بیماری تهاجمی در جمعیت تعیین شده است. در حالیکه این واکسن‌ها معمولا در ایالت متحده آمریکا و جمعیت‌های اروپایی موثر می‌باشند، آن‌ها در کشورهای در حال توسعه کمتر موثر می‌باشند، زیرا سروتیپ‌های شایع در واکسن‌ها موجود نمی‌باشند. علاوه بر این، اگر چه واکسن ۲۳-والانی در بزرگسالان نرمال ایمنی زا است و ایمنی طولانی مدت است، واکسن در برخی بیماران که در خطر بالای ابتلا به بیماری پنوموکوکوسی هستند شامل (۱) بیماران فاقد طحال، بیماری سلول داسی شکل، بدخیمی خونی و عفونت HIV، (۲) بیمارانی که تحت پیوند کلیوی قرار دارند، و (۳) افراد مسن، کمتر موثر می‌باشد.



شکل ۹-۱۶. رنگ‌آمیزی گرم از کشت خون با *انتروکوکوس فکالیس*.

انتروکوکوس

فیزیولوژی و ساختار

انتروکوکوس‌ها کوکسی‌های گرم مثبت هستند که به طور تیپیک به صورت جفت و زنجیره‌های کوتاه مرتب شده‌اند (شکل ۹-۱۶). مورفولوژی میکروسکوپی این ایزوله‌ها اغلب از *استرپتوکوکوس پنومونیه* قابل افتراق نمی‌باشد. کوکسی‌ها هم به صورت هوازی و هم به صورت بی‌هوازی، در یک محدوده دمایی گسترده (۱۰ تا ۴۵ درجه سانتی‌گراد) در طیف گسترده‌ای از pH (۴/۶ تا ۹/۹) و در حضور غلظت‌های بالایی از کلرید سدیم (Nacl) و نمک‌های صفراوی رشد می‌کنند. بنابراین شرایط کلینیکی بسیار کمی وجود دارند که باعث مهار رشد انتروکوکوس‌ها می‌شوند. گلوکز به L- لاکتیک اسید به عنوان محصول عمده انتهایی، تخمیر می‌گردد (انتروکوکوس‌ها معمولاً به عنوان *باکتری‌های اسید لاکتیک* شناخته می‌شوند). پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون کلونی‌های بزرگ می‌توانند به صورت غیر همولیتیک، آلفا همولیتیک یا در موارد نادری بتا همولیتیک ظاهر شوند.

بیماریزایی و ایمنی

اگرچه انتروکوکوس‌ها طیف گسترده‌ای از فاکتورهای بیماریزایی موجود در استافیلوکوکوس‌ها یا استرپتوکوکوس‌ها را ندارند، اما بیماری تهدیدکننده زندگی مرتبط با سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک، یک مشکل اساسی در بیماران بستری در بیمارستان می‌باشد. بیماریزایی با دو خصوصیت عمومی در ارتباط است: (۱) توانایی اتصال به بافت‌ها و تشکیل بیوفیلم‌ها و (۲) مقاومت آنتی‌بیوتیکی. تعدادی از فاکتورهایی که با اتصال و تشکیل بیوفیلم مرتبط هستند شامل پروتئین‌های سطحی، گلیکولیپیدهای غشایی، ژلاتیناز، و پیلی می‌باشند. به علاوه، انتروکوکوس‌ها یا به صورت ذاتی به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های شایع مورد استفاده (برای مثال، اگزاسیلین، سفالوسپورین‌ها) مقاومند یا دارای ژن‌های مقاومت اکتسابی (برای مثال، به آمینوگلیکوزیدها، ونکومایسین) می‌باشند. پاکسازی انتروکوکوس‌ها از خون و بافت‌ها به هجوم سریع نوتروفیل‌ها و اپسونیزاسیون باکتری‌ها بستگی دارد، بنابراین بیمارانی که دچار نقص ایمنی هستند، به ویژه به عفونت‌های انتروکوکوسی حساس می‌باشند.

اپیدمیولوژی

همان طور که از اسم آن‌ها برمی‌آید انتروکوکوس‌ها باکتری‌های روده‌ای می‌باشند که معمولا در مدفوع جمع‌آوری شده از انسان‌ها و حیوانات مختلف به دست می‌آیند. *انتروکوکوس فکالیس* در روده بزرگ در غلظت‌های بالا (مثلا 10^5 تا 10^7 ارگانیسم در هر گرم مدفوع) و در مجرای ادراری تناسلی یافت می‌شود. پراکندگی انتروکوکوس فیسیوم شبیه *انتروکوکوس فکالیس* است اما ارگانیسم‌ها به میزان کمتری یافت می‌شوند. ریسک فاکتورهای مهم برای عفونت‌های انتروکوکوسی شامل استفاده از کاترهای ادراری یا داخل وریدی، بستری شدن طولانی‌مدت، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف به ویژه آنتی‌بیوتیک‌هایی که به طور ذاتی علیه انتروکوکوس‌ها غیرفعال می‌باشند، هستند.

شیوع بسیاری از دیگر گونه‌های انتروکوکوسی ناشناخته است، اگرچه این باور وجود دارد که آن‌ها روده‌ها را به میزان کمی کلونیزه می‌کنند. دو نوع که به طور شایع در روده‌های انسان جدا شده‌اند انتروکوکوس *گالیناروم* و *انتروکوکوس کازلیفلاووس* می‌باشند. این دو گونه نسبتا غیر بیماریزا

حائز اهمیت هستند زیرا اگر چه آن‌ها ندرتا با بیماری‌های انسانی همراه هستند اما به طور ذاتی نسبت به ونکومایسین (Vancomycin) مقاوم هستند و می‌توانند با گونه‌های مهمتر یعنی *انتروکوکوس فکالیس* و *انتروکوکوس فیسیوم* اشتباه شوند.

بیماری‌های بالینی

انتروکوکوس‌ها پاتوژن‌های مهمی به ویژه در بیماران بستری در بیمارستان هستند. در واقع انتروکوکوس‌ها یکی از شایع‌ترین عوامل عفونت‌های کسب شده در بیمارستان (عفونت بیمارستانی [Nosocomial Infection]) می‌باشند (کادر ۱-۱۶ را ببینید). مجرای ادراری، شایع‌ترین مکان عفونت‌های انتروکوکوسی می‌باشد و عفونت‌های انتروکوکوسی به ویژه در بیمارانی که دارای کتترها یا دیگر وسایل ادراری هستند شایع می‌باشد. این عفونت‌ها ممکن است به صورت بدون علامت، سیستیت بدون عارضه، یا سیستیت مرتبط با پیلونفریت باشند. عفونت‌های پریتوئن معمولاً چندمیکروبی (*یعنی همراه با باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی دیگر است*) بوده و با نشت باکتری‌های روده‌ای یا در نتیجه تروما یا به دلیل بیماری درگیر کننده آستر روده‌ای در ارتباط است. انتروکوکوس‌های جداسازی‌شده از خون ممکن است ناشی از انتشار یک عفونت موضعی مجرای ادراری، پریتوئن یا یک زخم باشد یا نشاندهنده عفونت اولیه قلب (*اندوکاردیت*) باشد. اندوکاردیت یک عفونت بسیار جدی است زیرا بسیاری از انتروکوکوس‌ها به اغلب آنتی‌بیوتیک‌های متداول مورد استفاده مقاومند (مورد بالینی ۴-۱۶).

تشخیص آزمایشگاهی

انتروکوکوس‌ها به سرعت روی محیط‌های غیر انتخابی مانند بلاد آگار و شکلات آگار رشد می‌کند. اگرچه که انتروکوکوس‌ها ممکن است در نمونه‌های رنگ‌آمیزی گرم شده شبیه *استرپتوکوکوس پنومونیه* باشد، امّا ارگانیسم‌ها می‌توانند به راحتی بر پایه واکنش‌های بیوشیمیایی ساده افتراق داده شوند. برای مثال انتروکوکوس‌ها مقاوم به اپتوچین (Optochin) هستند

مورد بالینی ۴-۱۶. اندوکاردیت انتروکوکوسی

زیمر و همکارانش، اپیدمیولوژی عفونت‌های انتروکوکوسی و سختی‌های درمان بیمار مبتلا به اندوکاردیت انتروکوکوسی را توصیف نمودند. بیمار مرد ۴۰ ساله‌ای بود که هپاتیتC، فشار خون بالا و بیماری کلیوی مرحله پایانی داشت که تب و لرز او در مدت همودیالیز افزایش یافت. ۲ ماه قبل از این اتفاق وی با آمپی سیلین، لووفلوکساسین و جنتامایسین برای اندوکاردیت ناشی از استرپتوکوکوس گروه B درمان شده بود. در کشت‌های انجام شده طی همودیالیز انتروکوکوس فکالیس رشد نمود که نسبت به لووفلوکساسین و جنتامایسین مقاوم بود. از آنجایی که بیمار واکنش آلرژیک نسبت به آمپی‌سیلین داشت، با لاینزولید درمان شد. اکوکاردیوگرافی روی دریچه‌های میترال و سه لتی تغییرات رشدی نشان داد. طی ۳ هفته خروجی قلبی بیمار بدتر شد، بنابراین بیمار نسبت به آمپی‌سیلین حساسیت‌زدایی شد و درمان به سمت آمپی‌سیلین و استرپتومایسین تغییر یافت. پس از ۲۵ روز بستری، دریچه‌های قلب آسیب دیده بیمار تعویض شد و درمان به مدت ۶ هفته دیگر ادامه یافت. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف در این بیمار با سابقه دریچه‌های قلبی آسیب دیده این بیمار را مستعد ابتلا به اندوکاردیت ناشی از انتروکوکوس نمود و درمان به دلیل مقاومت ارگانیسم جدا شده نسبت به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های معمول مورد استفاده پیچیده شده بود.

(*استرپتوکوکوس پنومونیه* حساس است) و هنگامی که در تماس با صفرا قرار می‌گیرند حل نمی‌شود (*استرپتوکوکوس پنومونیه* حل می‌شود) و ال-پیرولیدونیل آریل آمیداز [PYR] تولید می‌کنند (تنها استرپتوکوکوسی که PYR مثبت است، *استرپتوکوکوس پایوژنز* می‌باشد). تست PYR (PYR test) معمولا یک تست نقطه‌ای است که در طی ۵ دقیقه قابل انجام می‌باشد. کوکسی‌های کاتالازمنفی، PYR مثبت، که به صورت جفت جفت و زنجیره‌های کوتاه مرتب شده‌اند احتمالا می‌توانند به عنوان انتروکوکوس‌ها شناخته شوند. ویژگی‌های فنوتیپی (برای مثال تولید پیگمان، تحرک)، تست‌های بیوشیمیایی و توالی‌یابی اسید نوکلئیک برای افتراق دادن بین *انتروکوکوس فکالیس*، *انتروکوکوس فیسیوم* و دیگر گونه‌های انتروکوکوس لازم است، اما این موضوع خارج از محدوده این متن است.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان ضد میکروبی برای عفونت‌های انتروکوکوسی پیچیده است زیرا بیشتر آنتی بیوتیک‌ها در غلظت‌های مناسب بالینی باکتریسیدال نیستند. درمان برای عفونت‌های شدید به صورت سنتی شامل ترکیب سینرژیستی از یک آمینوگلیکوزید و یک آنتی بیوتیک فعال روی دیواره سلولی (مثلاً آمپی سیلین، ونکومایسین) می‌باشد، با این حال، برخی آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر روی دیواره سلولی هیچ فعالیتی بر علیه انتروکوکوس‌ها ندارند (مثلاً نفسیلین، اگزاسیلین، سفالوسپورین‌ها)، آمپی‌سیلین و پنی‌سیلین معمولاً اثری بر روی *انتروکوکوس فیسیوم* ندارند، و مقاومت به ونکومایسین (مخصوصاً در انتروکوکوس فیسیوم) شایع می‌باشد. علاوه بر این بیش از ۲۵ درصد انتروکوکوس‌ها نسبت به آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند و مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها و ونکومایسین خصوصاً مشکل ساز است زیرا مرتبط با پلاسمیدها می‌باشد و می‌توانند به دیگر باکتری‌ها منتقل شود.

آنتی بیوتیک‌های جدیدتر به ویژه برای درمان انتروکوکوس‌های مقاوم به آمپی سیلین، ونکومایسین یا آمینوگلیکوزیدها گسترش یافته‌اند. آن‌ها شامل لاینزولید، داپتومایسین، تیگسیکلین و کوئینوپریستین/ دالفوپریستین می‌باشند. متاسفانه مقاومت در برابر لاینزولید به طور پیوسته رو به افزایش است و کوئینوپریستین/ دالفوپریستین هیچ اثری روی *انتروکوکوس فکالیس* (شایع‌ترین گونه انتروکوکوسی ایزوله شده) ندارد. انتروکوکوس‌های حساس به آمپی‌سیلین و مقاوم به آمینوگلیکوزیدها، می‌توانند با آمپی‌سیلین به همراه داپتومایسین، ایمی‌پنم، یا لاینزولید درمان شوند. انتروکوکوس‌های مقاوم به آمپی‌سیلین و حساس به آمینوگلیکوزیدها می‌توانند با یک آمینوگلیکوزید همراه با ونکومایسین (اگر فعال باشد)، لاینزولید، یا داپتومایسین درمان شوند. اگر ایزوله هم به آمپی‌سیلین و هم به آمینوگلیکوزیدها مقاوم باشد، آنگاه درمان می‌تواند شامل داپتومایسین، لاینزولید، یا ونکومایسین همراه با یک عامل فعال دیگر باشد.

کنترل و پیشگیری عفونت‌های انتروکوکوسی دشوار است. محدودیت دقیق درمان آنتی بیوتیکی و به کارگیری فعالیت‌های مناسب کنترل عفونت (برای مثال ایزوله نمودن بیماران مبتلا، استفاده از روپوش‌ها و دستکش‌ها توسط کسانی که با بیماران در ارتباط هستند) می‌تواند خطر کلونیزه شدن با این باکتری‌ها را کاهش دهد، اما از بین بردن کامل عفونت‌ها بعید به نظر می‌رسد. علاوه بر این هنگامی که یک بیمار با سویه مقاوم به ونکومایسین *انتروکوکوس فیسیوم* یا *انتروکوکوس فکالیس* کلونیزه می‌شود ریشه‌کنی آن بسیار مشکل است.

مطالعه موردی و سوال‌ها

یک مرد ۶۲ ساله با تاریخچه‌ای از بیماری ریوی انسدادی مزمن (COPD) به دلیل تب ۴۰ درجه سانتی‌گراد، لرز، حالت تهوع و استفراغ و کاهش فشار خون به بخش اورژانس مراجعه کرد. بیمار همچنین خلط زرد و چسبنده تولید نمود که از نظر کمی، بیش از ۳ روز متوالی افزایش یافته بود. سرعت تنفس وی ۱۸ تنفس در دقیقه و فشار خون او ۵۲ /۹۴ میلی‌متر جیوه بود. معاینه رادیوگرافی قفسه سینه ترشحات گسترده‌ای را در ریه تحتانی چپ که هر دو لوب تحتانی و لینگولار را شامل می‌شد، نشان داد. کشت‌های خون متعدد و کشت خلط استرپتوکوکوس پنومونیه را نشان داد. ایزوله به سفازولین، ونکومایسین و اریترومایسین حساس بود اما نسبت به پنی‌سیلین مقاوم بود.

۱. چه شرایط زمینه‌ای این بیمار را به پنومونی و باکتریمی ناشی از استرپتوکوکوس پنومونیه بیشتر حساس نمود؟ کدام از دیگر جمعیت‌های بیماران حساس به این عفونت‌ها می‌باشند؟ این ارگانیسم چه عفونت‌های دیگری ایجاد می‌کند و چه جمعیت‌هایی بیشتر حساس هستند؟

۲. محتمل‌ترین مکانیسم عامل مقاومت این ایزوله به پنی‌سیلین چیست؟

۳. عفونت‌هایی که توسط استرپتوکوکوس پایوژنز، استرپتوکوکوس آگالاکتیه، استرپتوکوکوس آنژینوسوس، استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه، و استرپتوکوکوس‌های ویریدنس ایجاد می‌شوند کدامند؟

۴. فاکتورهای اصلی بیماریزایی استرپتوکوکوس پنومونیه، استرپتوکوکوس پایوژنز، و استرپتوکوکوس آگالاکتیه کدامند؟

۵. استرپتوکوکوس پایوژنز می‌تواند موجب سندروم شوک توکسیک استرپتوکوکسی شود. چگونه این بیماری با بیماری ایجادشده توسط استافیلوکوکوس‌ها متفاوت است؟

۶. کدام دو بیماری غیر چرکی می‌توانند پس از بیماری موضعی استرپتوکوکوس پایوژنز گسترش یابند؟

پاسخ‌ها

۱. بیماری ناشی از استرپتوکوکوس پنومونیه اغلب در بچه‌های جوان و افراد مسن یعنی جمعیت‌هایی که نمی‌توانند آنتی‌بادی‌های محافظتی علیه کپسول‌های پنوموککی را ارتقا دهند، شایع می‌باشند. علاوه بر این، بیماران مبتلا به بیماری ریوی زمینه‌ای از قبیل COPD در این بیماران یا سابقه عفونت تنفسی ویروسی که سبب تضعیف پاکسازی محافظتی اپی‌تلیوم تنفسی مژه‌دار می‌باشند به پنومونی ناشی از این ارگانیسم حساس می‌باشند. دیگری عفونت‌های ایجادشونده به وسیله استرپتوکوکوس پنومونیه شامل عفونت گوش میانی (عمدتا در بچه‌های جوان)، سینوزیت (همه گروه‌های سنی)، مننژی (همه گروه‌های سنی اما عموماً در افراد جوان و بزرگسال) و باکتریمی (معمولاً پس به دنبال پنومونی و مننژیت رخ می‌دهد) می‌باشند. بیماران دارای شرایطی که با پاکسازی باکتریایی دخالت می‌کنند از قبیل الکلیسم، برداشتن طحال، بیماری احتقانی قلب، دیابت ملیتوس و بیماری کلیوی مزمن در خطر بالا برای بیماری منتشر می‌باشند.

۲. استرپتوکوکوس پنومونیه می‌تواند DNA کدکننده پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین تغییریافته (مثلا PBP1a, PBP2b, PBP2x) را از طریق ترانسفورماسیون (تبادل DNA بین باکتری‌ها) به دست آورد. این PBPs جدید سبب حساسیت کمتر

پاسخ‌ها

باکتری‌ها به پنی‌سیلین‌ها و برخی سفالوسپورین‌ها می‌گردند.

۳. استرپتوکوکوس پیوژنز (استرپتوکوکوس گروه A) سبب بیماری‌های چرکی و غیرچرکی می‌گردد. شایع‌ترین عامل فارنژیت باکتریایی و عارضه سیستمیک تب مخملکی می‌گردد. دیگر بیماری‌های چرکی شامل پیودرما، باد سرخ، سلولیت، فاسیت نکروزدهنده، لنفادنیت و پنومونی می‌باشند. بیماری‌های غیرچرکی شامل تب روماتیسمی و گلومرولونفریت حاد می‌باشند. استرپتوکوکوس آگالاکتیه (استرپتوکوکوس گروه B) مهم‌ترین پاتوژن‌ها در نوزادان می‌باشند و سبب ایجاد بیماری زودرس (باکتریمی، پنومونی، مننژیت) و بیماری‌های دیررس (باکتریمی، مننژیت) می‌گردد. استرپتوکوکوس آگالاکتیه همچنین سبب ایجاد بیماری در زنان باردار، عفونت‌های شایع مجرای ادراری، همچنین اندوکاردیت، مننژیت و اوستئومیلیت می‌گردد. مردان و زنان مسن نیز به بیماری حساس می‌باشند و در آنها به صورت پنومونی، عفونت‌های استخوان و مفصل و عفونت به وسیله گلومرولونفریت حاد (اما نه تب روماتیسمی که در بیماری ناشی از استرپتوکوکوس پیوژنز دیده می‌شود) پیچیده می‌شود. استرپتوکوکوس آنژینوسوس سبب ایجاد آبسه‌ها در بافت‌های عمقی می‌گردد و استرپتوکوکوس‌های ویریدنس سبب انواعی از بیماری‌ها که شایع‌ترین آنها اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد، پوسیدگی دندان و تشکیل آبسه می‌باشد، می‌گردند.

۴. فاکتور بیماریزایی اصلی استرپتوکوکوس پنومونیه کپسول می‌باشد که یک محافظت آنتی‌فاگوسیتیک فراهم می‌آورد. ادهسین‌های پروتئینی روی سطح باکتری‌ها با اتصال به سلول‌های اپی‌تلیال سبب تسهیل کلونیزاسیون می‌گردند. فسفوریل کولین موجود در دیواره سلول باکتریایی به سطح انواعی از سلول‌ها (اندوتلیال، لوکوسیت‌ها، پلاکت‌ها) متصل می‌گردد و امکان ورود به این سلول‌ها را فراهم می‌کند و در آنجا باکتری‌ها از اوسپونیزاسیون و فاگوسیتوز محافظت می‌گردند. اسید تایکوئیک، قطعات پپتیدوگلیکان و پنومولیزین پاسخ التهابی را تحریک کرده و منجر به تشکیل آبسه می‌گردند. استرپتوکوکوس پایوژنز دارای طیف بزرگی از فاکتورهای بیماریزایی می‌باشد. آنتی‌ژن‌های باکتریایی (مثلاً لیپوتایکوئیک اسید، پروتئین‌های M، پروتئین F) اتصال به سلول‌های میزبان را واسطه‌گری می‌نمایند. پروتئین‌های M همچنین سبب جلوگیری از اوپسونیزاسیون و فاگوسیتوز باکتری‌ها می‌گردند. باکتری‌ها همچنین انواعی از توکسین‌ها و آنزیم‌های سایتولتیک شامل اگزوتوکسین‌های تب‌زا، استرپتولیزین‌ها (S، O) استرپتوکینازها (A، B)، داکسی ریبونوکلئازها (A تا D)، C5a پپتیداز و هیالورونیداز، را تولید می‌نمایند. استرپتوکوکوس آگالاکتیه عمدتا در میزبان‌هایی که نمی‌توانند پاسخ آنتی‌بادی ضدکپسولی ارائه نمایند (نوزادان و افراد مسن) ایجاد بیماری می‌نمایند. نقش آنزیم‌های هیدرولیتیک (مثلاً داکسی ریبونوکلئازها، هیالورونیداز، نورآمینیداز، پروتئازها، همولیزین‌ها) ناشناخته است.

۵. شوک توکسیک استرپتوکوکوسی که به عنوان یک عفونت استرپتوکوکوس پیوژنز تعریف می‌شود شروع ناگهانی شوک و نقص ارگان (شامل نقص کلیوی، کوآگولوپاتی‌ها، درگیری کبد، بیماری ریوی، نکروز بافت نرم، راش - اریتماتوز منتشر) می‌باشد. برخلاف شوک توکسیک استافیلوکوکوسی که مرتبط با توکسین یک سندروم شوک توکسیک (TSST-1) می‌باشد، بیماری استرپتوکوکوسی به وسیله وجود باکتری‌ها در خون و بافت‌های درگیر مشخص می‌شود.

۶. تب روماتیسمی و گلومرولونفریت حاد عوارض بیماری ناشی از استرپتوکوکوس پایوژنز می‌باشند. تب روماتیسمی مرتبط با فارنژیت استرپتوکوکوسی، اما نه عفونت‌های پوستی، می‌باشد. گلومرولونفریت حاد هم مرتبط با عفونت‌های فارنژیال و هم عفونت‌های پیودرمال می‌باشد، اما سویه‌های خاص مسئول این عارضه، متفاوت می‌باشند.

فصل ۱۷

باسیلوس

یک خانواده چهار نفره دو ساعت پس از صرف شام دچار دردهای شکمی شدید همراه با تهوع و استفراغ شدند. بیماری کمتر از یک روز طول کشید.

۱. باسیلوس سرئوس با دو فرم از مسمومیت غذایی در ارتباط است. اپیدمیولوژی و تظاهرات بالینی هر یک را بحث کنید.

۲. باسیلوس سرئوس با عفونت‌های چشم نیز مرتبط می‌باشد. اپیدمیولوژی و تظاهرات بالینی آن را بحث نمایید. کدام فاکتور بیماریزایی در این عفونت‌ها، با اهمیت می‌باشند؟

پاسخ‌ها

۱. فرم استفراغی مسمومیت غذایی با مصرف برنج آلوده به باسیلوس سرئوس مرتبط است. انتروتوکسین مقاوم به حرارت زمانی که باکتری‌ها قادر به رشد در برنج هستند، تولید می‌گردد. چون این حالت یک مسمومیت می‌باشد، دوره کمون و مدت بیماری کوتاه است. فرم اسهالی بیماری با گوشت و سبزیجات آلوده مرتبط است. این فرم بیماری به وسیله اسهال، تهوع و دردهای شکمی مشخص می‌گردد و کمون و دوره بیماری طولانی‌تر است، چون باکتری‌ها در بیمار تکثیر می‌یابند.

۲. عفونت‌های چشمی باسیلوس سرئوس به طور تیپیک با آسیب تروماتیک به چشم یعنی جایی که یک جسم خارجی آلوده به خاک، به چشم آسیب می‌زند، مرتبط است و سبب ورود باکتری‌ها به چشم می‌گردد. پیشرفت بیماری به سرعت انجام می‌گیرد، زیرا تخریب بافت توسط توکسین نکروتیک، سرئولیزین و فسفولیپاز C ایجاد می‌شود.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

باسیلوس آنتراسیس

کلمات کلیدی

- تولیدکننده اسپور، دارای کپسول، توکسین ادم، توکسین کشنده، عامل آنتراکس، بیوتروریسم.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت، تولیدکننده اسپور، غیر متحرک، غیر همولیتیک.
- کپسول پلی پپتیدی متشکل از پلی – D – گلوتامیک اسید در نمونه‌های بالینی مشاهده می‌شود.
- سویه‌های بیماریزا تولید سه اگزوتوکسین می‌کنند که از ترکیب شدن آنها با هم توکسین ادم (ترکیب آنتی‌ژن محافظتی و فاکتور ادم) و توکسین کشنده (ترکیب آنتی‌ژن محافظتی و فاکتور کشنده) تولید می‌شوند.
- کپسول پلی پپتیدی فاگوسیتوز باکتری‌ها را مهار می‌کند.

اپیدمیولوژی

- باسیلوس آنتراسیس عمدتا گیاهخواران را عفونی می‌کند و انسان‌ها به عنوان میزبان‌های تصادفی آلوده می‌شوند.
- به ندرت در کشورهای توسعه‌یافته جدا می‌شود اما در مناطق فقیر جایی که واکسیناسیون حیوانات انجام نمی‌شود شایع است.
- بزرگترین خطر آنتراکس در کشورهای صنعتی استفاده از باسیلوس آنتراسیس به عنوان عامل بیوتروریسم است.

بیماری‌ها

- سه شکل از بیماری آنتراکس شناسایی

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

شده است: پوستی (شایع‌ترین در انسان‌ها)، معدی - روده‌ای (شایع‌ترین در گیاهخواران) و تنفس (بیوتروریسم).

تشخیص

- ارگانیسم‌ها در غلظت‌های بالا در نمونه‌های بالینی (به طور تیپیک از نظر میکروسکوپی مثبت هستند) وجود دارد و به راحتی در کشت رشد می‌کند.
- شناسایی اولیه بر پایه شکل میکروسکوپی (باسیل‌های گرم مثبت، غیرمتحرک) و مورفولوژی کلونی (کلونی‌های چسبنده، غیرهمولیتیک) است، تأیید به وسیله نشان دادن کپسول و نیز با فاژ گاما، تست آنتی‌بادی فلورسنت مستقیم مثبت برای پلی‌ساکارید دیواره سلولی، یا آزمایش تکثیر اسیدنوکلئیک مثبت انجام می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- آنتراکس تنفسی یا معدی - روده‌ای یا آنتراکس مرتبط با بیوتروریسم باید با سیپروفلوکساسین یا داکسی سایکلین به همراه یک یا دو آنتی‌بیوتیک دیگر (مانند ریفامپین، ونکومایسین، پنی‌سیلین، ایمی‌پنم، کلیندامایسین، کلاریترومایسین) درمان شود.
- آنتراکس پوستی کسب شده به صورت طبیعی را می‌توان با آموکسی‌سیلین درمان کرد.
- واکسیناسیون گله‌های حیوانات و مردم در مناطق اندمیک می‌تواند بیماری را کنترل کند اما حذف اسپورها از خاک‌های آلوده مشکل است.
- واکسیناسیون گله‌های حیوانات و انسان‌های در خطر مؤثر است، اگرچه تولید واکسن با سمیت کم ارجح است.
- درمان‌های جایگزین که با فعالیت توکسین‌های آنتراکس تداخل می‌کنند تحت مطالعه هستند.

باسیلوس سرئوس

کلمات کلیدی

تولیدکننده آسپور، انتروتوکسین، گاستروانتریت، عفونت‌های چشم.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت، متحرک، تولیدکننده اسپور.
- انتروتوکسین‌های حساس به حرارت و مقاوم به حرارت.
- تخریب بافتی به واسطه آنزیم‌های سایتوتوکسیک شامل سرئولیزین و فسفولیپاز C انجام می‌شود.

اپیدمیولوژی

- در خاک‌های سراسر جهان یافت می‌شود.
- افراد در خطر شامل آنهایی هستند که غذای آلوده به باکتری (مانند برنج، گوشت، سبزیجات، سس‌ها) مصرف می‌کنند، آنهایی که صدمات عمیق (مثلاً به چشم) دریافت می‌کنند، آنهایی که تزریقات درون عروقی دریافت می‌کنند، و بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی که با *باسیلوس سرئوس* تماس داشته‌اند.

بیماری‌ها

- می‌تواند ایجاد بیماری‌های معدی - روده‌ای (فرم‌های اسهالی و استفراغی)، عفونت‌های چشمی و بیماری شبه آنتراکس در بیماران دارای ایمنی طبیعی کند.
-

تشخیص

- جداسازی ارگانیسم در محصول غذایی مشکوک یا نمونه‌های غیر مدفوعی (مثلاً چشم، زخم) انجام می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌های معدی - روده‌ای به صورت علامتی درمان می‌شوند.
- در عفونت‌های چشمی یا دیگر بیماری‌های تهاجمی نیاز به برداشتن اجسام خارجی و درمان با ونکومایسین، کلیندامایسین، سیپروفلوکساسین یا جنتامایسین است.
- از بیماری معدی - روده‌ای به وسیله آماده‌سازی مناسب غذا (مثلاً غذاها باید فوراً پس از تهیه مصرف شده یا در یخچال قرار داده شوند) پیشگیری می‌شود.

خانواده باسیلاسیه از مجموعه‌ای متنوع متشکل از بیش از ۵۰ جنس که دارای یک خصوصیت مشترک یعنی توانایی تولید اندوسپورها هستند تشکیل شده است (شکل ۱-۱۷). برای اهداف تجربی دانشجویان نیاز دارند بدانند از نظر بالینی مهم است. اگرچه تقریباً ۴۰۰ گونه و زیرگونه در این جنس وجود دارد، تمرکز این فصل فقط بر روی دو گونه

یعنی *باسیلوس آنتراسیس* و *باسیلوس سرئوس* خواهد بود (جدول ۱-۱۷). باسیلوس آنتراسیس (*Bacillus anthracis*)، یعنی ارگانیسمی که عامل بیماری سیاه زخم (Anthrax) است، به عنوان یکی از ترسناکترین عوامل جنگ بیولوژیکی (Biological Warfare) مطرح است. از زمان آزاد سازی اسپورهای *باسیلوس آنتراسیس* در سیستم پستی آمریکا در سال ۲۰۰۱، خطر بالقوه همراه با این ارگانیسم به خوبی شناخته شده است. دیگر گونه مهم آزمایشگاهی در این جنس *باسیلوس سرئوس* است. ارگانیسمی که عامل گاستروانتریت، عفونت‌های شدید چشمی، سپسیس مرتبط با کتتر و به ندرت پنومونی شدید، می‌باشد.



شکل ۱-۱۷. *باسیلوس سرئوس*. نواحی شفاف مشاهده‌شونده در درون باسیل‌های گرم مثبت، اسپورها می‌باشند که رنگ نگرفته‌اند (فلش‌ها).

باسیلوس آنتراسیس

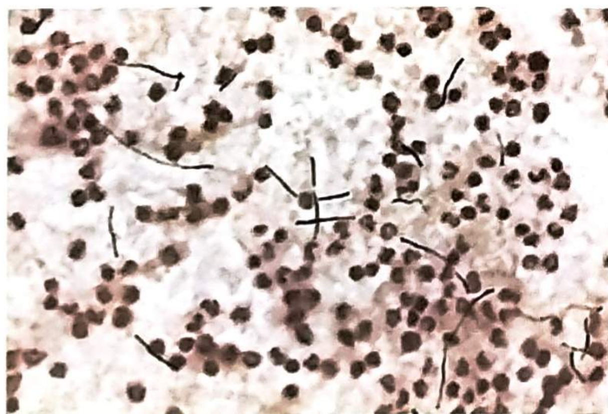
فیزیولوژی و ساختار

باسیلوس آنتراسیس یک ارگانیسم بزرگ است (۱ میکرومتر عرض و ۳ تا ۸ میکرومتر طول) که به صورت باسیل‌های تکی یا دوتایی یا به صورت زنجیره‌های مارپیچ طویل قرار گرفته‌اند (شکل ۲-۱۷). اگر چه اسپورها در کشت‌های ۲ تا ۳ روزه به راحتی دیده می‌شوند، اما در نمونه‌های بالینی قابل مشاهده نمی‌باشند.

به دلیل اهمیت پزشکی منحصر به فرد باسیلوس آنتراسیس، فهم جزئیات عملکردی توکسین‌های این ارگانیسم از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. *باسیلوس آنتراسیس* بیماریزا ژن‌هایی را برای سه جزء پروتئینی توکسین روی یک پلاسمید بزرگ بنام pXO1 حمل می‌کند. پروتئین‌های منفرد آنتی‌ژن محافظت کننده (PA)، فاکتور ادم (EF) و فاکتور کشنده (LF) به تنهایی غیر توکسیک هستند اما هنگامی که با هم ترکیب شوند توکسین‌های مهمی را ایجاد می‌کنند. آنتی‌ژن محافظت کننده (PA) بعلاوه فاکتور ادم (EF)، توکسین ادم (Edema Toxin) را تشکیل می‌دهند و آنتی‌ژن محافظت کننده (PA) بعلاوه فاکتور کشنده (LF)، توکسین کشنده (Lethal Toxin) را پدید می‌آورند. PA یک پروتئین ۸۳ کیلو دالتونی (83-kDa protein) است که به یکی از دو گیرنده روی سطوح سلول میزبان که روی بسیاری سلول‌ها و بافت‌ها (برای مثال مغز، قلب، روده‌ها، ریه، ماهیچه اسکلتی، پانکراس و ماکروفاژها) وجود دارد، متصل می‌گردد. پس از این که PA به گیرنده‌های خود متصل شد پروتئازهای میزبان PA را می‌شکنند، قطعه کوچکی را آزاد می‌کنند

جدول ۱-۱۷. گونه‌های مهم باسیلوس

ارگانیسم	ریشه تاریخی
باسیلوس (*Bacillus*)	*bacillum* به معنی باسیل کوچک.
باسیلوس آنتراسیس (*B.anthracis*)	*anthrax* به معنی زغال، دمل بزرگ (اشاره به زخم نکروتیک سیاه که همراه با سیاه زخم پوستی دیده می‌شود).
باسیلوس سرئوس (*B.cereus*)	*cereus* به معنی مومی، به رنگ موم (اشاره به کلونی‌هایی با سطح کدر تیپیک یا Frosted–glass Surface دارد).



شکل ۲-۱۷. *باسیلوس آنتراسیس* در خون بیمار مبتلا به آنتراکس تنفسی.

و قطعه ۶۳ کیلو دالتونی (PA_{63}) روی سطح سلول باقی می‌ماند. قطعات PA_{63} روی سطح سلول در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند و یک کمپلکس حلقوی شکل متشکل از هفت قطعه (منفذ اولیه یا پیش منفذ) را ایجاد می‌کنند. این ترکیب هفت جزئی می‌تواند به سه مولکول LF و یا EF متصل شود. هر دو این فاکتورها جایگاه اتصال مشابهی را روی PA_{63} می‌شناسند و بنابراین وقوع اتصال به صورت رقابتی است. شکل گیری کمپلکس، اندوسیتوز و حرکت به سمت بخش اسیدی را تحریک می‌کند. در این محیط کمپلکس هفت جزئی یک منفذ درون غشایی را ایجاد می‌کند و LF و EF را به درون سیتوزول سلول آزاد می‌کند. LF یک پروتئاز وابسته به روی (Zinc-dependent Protease) است که توانایی شکافتن پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوژن (Mitogen-activated protein (MAP) kinase) را دارد و منجر به مرگ سلول می‌شود. EF یک آدنیلات سیکلاز وابسته به کالمودولین (Calmodulin-dependent Adenylate Cyclase) است که با افزایش دادن سطوح آدنوزین مونوفسفات حلقوی(cAMP) درون سلولی، سبب تورم می‌گردد. EF با آدنیلات سیکلازهایی که توسط *بوردتلا پرتوزیس* و *پسودوموناس آئروژینوزا* تولید می‌شود مرتبط است.

دومین فاکتور بیماریزایی که توسط *باسیلوس آنتراسیس* حمل می‌شود، یک کپسول پلی پپتید (Polypeptide Capsule) برجسته است (که از پلی–دی–گلوتامیک اسید (Poly–D–glutamic Acid) تشکیل است). این کپسول در نمونه‌های بالینی مشاهده شده است اما در محیط آزمایشگاه تولید نمی‌گردد مگر این که شرایط خاص رشد، به کار گرفته شود. سه ژن (*cap*A، *cap*B و *cap*C) مسئول سنتز این کپسول هستند و روی پلاسمید دومی بنام pXO2 حمل می‌گردند. تنها یک سروتایپ (Serotype) از کپسول شناخته شده است و ظاهرا به این دلیل که تنها از یک گلوتامیک اسید تشکیل شده است.

بیماریزایی و ایمنی

فاکتورهای اصلی مسئول بیماریزایی باسیلوس آنتراسیس شامل کپسول، توکسین ادم و توکسین کشنده می‌باشند. کپسول سبب مهار فاگوسیته شدن سلول‌های در حال تکثیر می‌شود. فعالیت آدنیلات سیکلازی توکسین ادم مسئول تجمع مایعی است که در سیاه زخم مشاهده می‌شود. فعالیت متالوپروتئاز روی (Zinc Metalloprotease Activity) توکسین کشنده با تحریک ماکروفاژها سبب ترشح فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا (TNF-α)، اینترلوکین یک بتا (IL-1β) و دیگر سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌گردد. این توکسین همچنین سبب لیز ماکروفاژها در کشت سلولی انتخابی می‌گردد. در میان پروتئین‌های اصلی باسیلوس آنتراسیس، PA ایمنی‌زاترین آن‌هاست (همانطور که از نامش برمی‌آید). LF و EF هر دو سیستم ایمنی ذاتی میزبان را مهار می‌نمایند.

اپیدمیولوژی

سیاه زخم در اصل بیماری گیاه خواران است و انسان‌ها از طریق تماس با حیوانات آلوده یا محصولات حیوانی آلوده مبتلا می‌شوند. این بیماری در کشورهایی که واکسیناسیون حیوانات انجام نمی‌شود و یا این کار عملی نیست مشکل جدی می‌باشد (برای مثال این بیماری در حیات وحش آفریقا به وجود آمد). در مقابل، عفونت‌های طبیعی با سیاه زخم ندرتا در ایالات متحده دیده می‌شود که تنها چهار مورد بین سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۵ گزارش شده است. با احتساب آلودگی سرویس پست ایالات متحده با اسپورهای سیاه زخم در سال ۲۰۰۱، این آمار به نظر بی مفهوم می‌رسد. خطر در معرض بودن جمعیت گسترده با پاتوژن خطرناک در این دوران بیوتروریسم به شدت افزایش یافته است. تعدادی از ملت‌ها و گروه‌های تروریستی مستقل برنامه‌های جنگی بیولوژیکی دارند. عراق، اتحاد شوروی و گروه تروریستی اوم شینریکیو در ژاپن باسیل سیاه زخم را به عنوان اسلحه به کار برده‌اند. علاوه بر این بیشترین چیزی که ما درباره ابتلا به سیاه زخم از مسیر تنفسی می‌دانیم مربوط به انتشار تصادفی اسپورها در سال ۱۹۷۹ در سوردلوسک در اتحاد شوروی سابق (حداقل ۷۹ مورد سیاه زخم با ۶۸ مرگ) و آلودگی تروریستی کارمندان خدمات پست ایالات متحده با نامه‌های حاوی *باسیل سیاه زخم* (۱۱ بیمار با سیاه زخم تنفسی و ۱۱ بیمار با سیاه زخم پوستی) می‌باشد.

کادر ۱-۱۷. بیماری‌های باسیلوس: خلاصه‌های بالینی

باسیلوس آنتراسیس

سیاه زخم جلدی: پاپول بدون درد به سمت زخمی اولسری که توسط وزیکول‌ها احاطه شده پیشرفت نموده و سپس اسکار تشکیل می‌گردد. لنفادنوپاتی دردناک، ادم و علائم سیستمیک ممکن است گسترش یابد.

سیاه زخم معدی- روده‌ای: زخم‌ها در محل تهاجم شکل می‌گیرند (مثلا دهان، مری، روده) که منجر به لنفادنوپاتی ناحیه‌ای، ادم و سپسیس می‌شود.

سیاه زخم تنفسی: علایم غیر اختصاصی ابتدایی بوسیله شروع سریع سپسیس همراه با تب، ادم و لنفادنوپاتی (غدد لنفاوی مدیاستینال) ادامه پیدا می‌نماید، علائم مننژیت در نیمی از بیماران مشاهده می‌شود و بیشتر بیماران مبتلا به سیاه زخم تنفسی می‌میرند مگر این که درمان فورا آغاز شود.

باسیلوس سرئوس

گاستروانتریت: شکل استفراغی بوسیله شروع سریع استفراغ و درد شکمی و دوره کوتاه مشخص می‌گردد، شکل اسهال بوسیله شروع طولانی‌تر و دوره‌ای از اسهال و کرامپ‌های شکمی مشخص می‌شود.

عفونت‌های چشمی: تخریب سریع و پیشرونده چشم پس از ورود باکتری از طریق تروما به درون چشم، رخ می‌دهد.

بیماری ریوی شدید: بیماری ریوی شبه-سیاه زخم شدید در بیماران دارای ایمنی طبیعی ایجاد می‌شود.

بیماری ناشی از *باسیلوس آنتراسیس* در انسان (کادر ۱-۱۷) از طریق یکی از این سه راه کسب می‌شود: تلقیح (Inoculation)، بلعیدن (Ingestion) و تنفس (Inhalation). حدود ۹۵ درصد از عفونت‌های سیاه زخم در انسان از طریق تلقیح اسپورهای باسیلوس به پوست در معرض با خاک آلوده و یا فراوده‌های آلوده حیوانی همانند پوست، موی بز و پشم صورت می‌گیرد.

سیاه زخم گوارشی (Ingestion Anthrax) در انسان بسیار نادر است اما در گیاه‌خواران بلعیدن متداول‌ترین راه انتقال می‌باشد. از آنجایی که که این ارگانیسم می‌تواند اسپورهای مقاوم تشکیل دهد، خاک یا فرآورده‌های حیوانی آلوده می‌توانند برای سال‌های زیادی عفونی باقی بمانند.

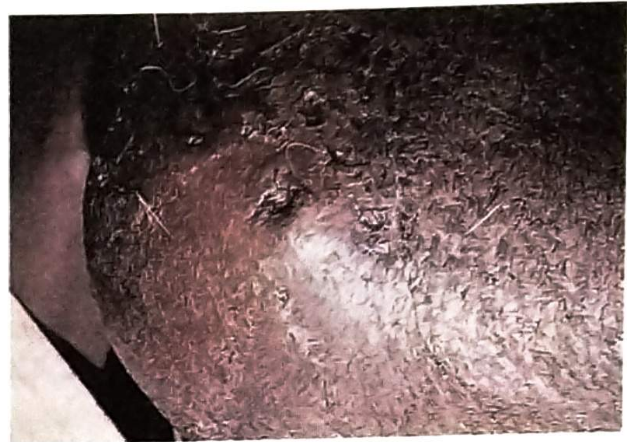
سیاه زخم تنفسی (Inhalation Anthrax) از نظر تاریخی تحت عنوان بیماری پشم ریسان (Wool-sorters' Disease) نامیده می‌شد زیرا بیشتر عفونت‌های انسانی از طریق استنشاق اسپورهای باسیلوس آنتراسیس در طی فرآوری موهای بز به وجود می‌آمد. در حال حاضر این راه منبعی غیر معمول برای عفونت‌های انسانی است، اگرچه به نظر می‌رسد استنشاق متحمل‌ترین راه عفونت با سلاح‌های بیولوژیکی است. اعتقاد بر این است که دوز عفونی ارگانیسم پایین می‌باشد. انتقال شخص به شخص رخ نمی‌دهد، زیرا تکثیر باکتری در غدد لنفاوی مدیاستینال رخ می‌دهد تا اینکه در درخت برونکوپولموناری اتفاق بیافتد.

مورد بالینی ۱-۱۷. سیاه زخم تنفسی

Bush و همکاران، نخستین مورد سیاه زخم استنشاقی را در حمله بیوتروریسمی سال ۲۰۰۱ در ایالات متحده گزارش نمودند. بیمار مردی ۶۳ ساله بود که در فلوریدا زندگی می‌کرد و تاریخچه ۴ روزه‌ای از تب، میالژی و بی حالی بدون علائم مشخص ناحیه‌ای داشت. همسرش وی را به بیمارستان منطقه‌ای آورده بود زیرا او با تب، استفراغ و گیجی از خواب بیدار شده بود. در معاینه فیزیکی، دمای ۳۹ درجه سانتیگراد، فشار خون ۱۵۰/۸۰ میلی‌متر جیوه، ضربان ۱۱۰ ضربه در هر دقیقه و تنفس ۱۸ تنفس در دقیقه وجود داشت. هیچ اختلال تنفسی ذکر نشد. درمان برای مننژیت باکتریایی احتمالی آغاز شد. در نخستین رادیوگرافی سینه فیلتراسیون بازیلاز و مدیاستینوم پهن مشاهده شد. در رنگ‌آمیزی گرم از CFS نوتروفیل‌ها و باسیل‌های گرم مثبت بزرگ مشاهده شد. مورد مشکوک به سیاه زخم بود و درمان با پنی‌سیلین آغاز شد. در طی گذشت ۲۴ ساعت از پذیرش، کشت خون و CSF از نظر باسیلوس آنتراسیس مثبت بود. ظرف نخستین روز بستری، بیمار mal seizure بزرگی داشت و لوله گذاری شد. روز دوم بستری کاهش فشار خون و افزایش نیتروژن خون گسترش یافت که با نقص کلیوی همراه بود. روز سوم بیمارستان، کاهش فشار خون شدید گسترش یافت و بیمار دچار ایست قلبی کشنده شد. این بیمار نشان می‌دهد که در سیاه زخم تنفسی علیرغم تشخیص سریع و درمان ضد میکروبی مناسب وضعیت بیمار می‌تواند بدتر گردد. اگر چه مجرای تنفسی مسیر آلودگی اولیه می‌باشد، اما بیمار دچار پنومونی نمی‌شود و رادیوگرافی غیر نرمال سینه به علت مدیاستینیت هموراژیک می‌باشد.

بیماری‌های بالینی

عموما سیاه زخم جلدی (Cutaneous Anthrax)

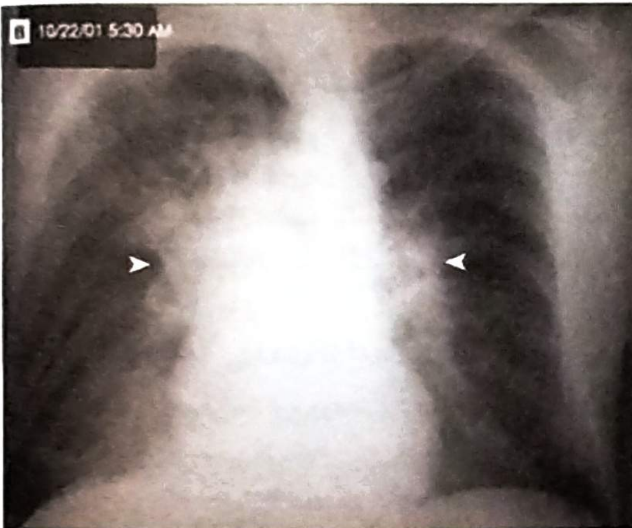


شکل ۳-۱۷. سیاه زخم جلدی که اریتما، ادم و تخریب وزیکولی واضح را نشان می‌دهد.

با بوجود آمدن یک پاپول بدون درد در محل تلقیح آغاز می‌شود که به سرعت به یک زخمی که توسط وزیکول‌ها احاطه شده و سپس به یک اسکار نکروتیک تبدیل می‌شود (شکل ۳-۱۷؛ مورد بالینی ۱-۱۷). علائم سیستمیک، لنفادنوپاتی دردناک و ادم شدید ممکن است گسترش یابد. میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به سیاه زخم جلدی درمان نشده ۲۰ درصد است.

علائم بالینی سیاه زخم معدی - روده‌ای (Gastrointestinal Anthrax) بسته به محل عفونت تعیین می‌شوند. در صورتی که ارگانیسم‌ها به مجرای گوارشی فوقانی تهاجم نمایند، زخم‌ها در دهان یا مری شکل گرفته و منجر به لنفادنوپاتی ناحیه ای، ادم و سپسیس می‌گردد. در صورتی که ارگانیسم به سکوم یا ایلئوم انتهایی تهاجم کند، بیمار علائمی چون تهوع، استفراغ و بی حالی نشان می‌دهد که به سرعت به سمت بیماری سیستمیک پیشرفت می‌نماید. اعتقاد بر این است که مرگ و میر ناشی از سیاه زخم معدی- روده‌ای به ۱۰۰ درصد برسد.

برخلاف دو فرم دیگر سیاه زخم، سیاه زخم تنفسی می‌تواند با یک دوره نهفته طولانی مدت (۲ ماه یا بیشتر) همراه باشد که در طی آن بیمار عفونی شده بصورت بدون علامت باقی می‌ماند. اسپورها می‌توانند به صورت خفته در راه‌های بینی باقی بمانند یا به مسیرهای هوایی تحتانی برسند، که در آنجا ماکروفاژهای آلوئلی اسپورهای تنفس شده را بلعیده و آن‌ها را به غدد لنفاوی مدیاستینال منتقل می‌کنند. علائم بالینی اولیه بیماری غیر اختصاصی می‌باشند و شامل تب، میالژی، سرفه غیر ترشحی و بی



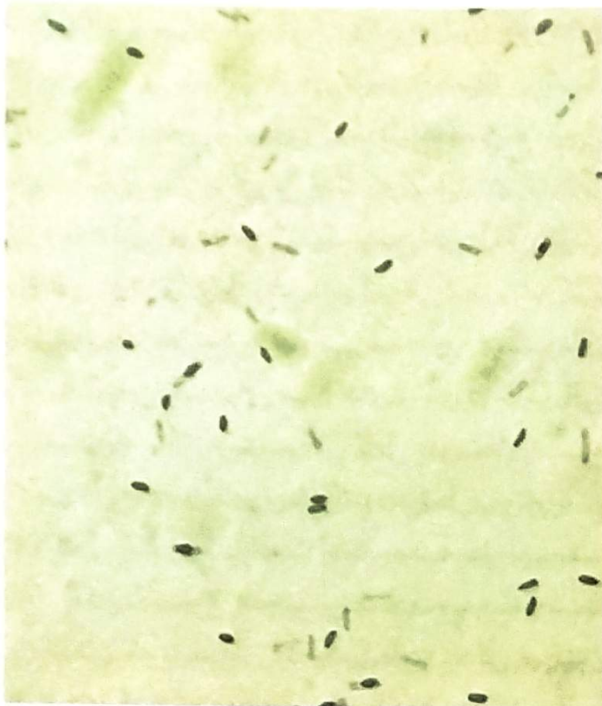
شکل ۴-۱۷. سیاه زخم تنفسی که غدد لنفاوی مدیاستینال بزرگ شده را نشان می‌دهد (*نوک فلش‌ها*).

حالی هستند. مرحله دوم بیماری مهیج‌تر بوده و با یک دوره به سرعت بدتر شونده از تب، ادم، بزرگ شدن شدید غدد لنفاوی مدیاستینال (این دلیل مدیاستینوم پهنی است که در رادیوگرافی ریه مشاهده می‌شود، شکل ۴-۱۷)، نقص تنفسی و سپسیس همراه می‌باشد. اگر چه مسیر عفونت از طریق تنفسی است اما پنومونی به ندرت بوجود می‌آید. در نیمی از بیماران مبتلا به سیاه زخم تنفسی، مننژیت مشاهده می‌شود. تقریبا تمام بیماران، در طی ۳ روز از آغاز علائم به سمت شوک و مرگ پیش می‌روند، مگر اینکه به سیاه زخم مشکوک شده و درمان سریعاً آغاز گردد. شواهد سرولوژیک نشان می‌دهد که فرم تحت بالینی یا فاقد علامت از بیماری سیاه زخم تنفسی، وجود ندارد. به طور بالقوه تمام بیماران مبتلا به بیماری به سمت مرگ پیش می‌روند مگر اینکه سریعا مداخله پزشکی صورت گیرد.

تشخیص آزمایشگاهی

عفونت‌های ناشی از *باسیلوس آنتراسیس* بوسیله حضور بیش از حد ارگانیسم‌ها در زخم‌ها، خون و غده‌های لنفاوی درگیر، شناخته می‌شود. سیاه زخم یکی از معدود بیماری‌های باکتریایی است که در آن ارگانیسم‌ها در رنگ‌آمیزی گرم خون محیطی قابل مشاهده هستند (شکل ۲-۱۷ را مشاهده کنید). بنابراین جستجوی ارگانیسم‌ها بوسیله میکروسکوپ و کشت، مشکل نمی‌باشد. سختی تشخیص، در افتراق دادن *باسیلوس آنتراسیس* از دیگر

اعضای گروه *باسیلوس سرئوس* وابسته از نظر تاکسونومی می‌باشد. شناسایی ابتدایی *باسیلوس آنتراسیس* بر اساس میکروسکوپی و مورفولوژی کلونی است. ارگانیسم‌ها به شکل باسیل‌های گرم مثبت باریک بلند دیده می‌شوند که بصورت تکی یا زنجیره‌های طویل قرار گرفته‌اند. اسپورها در نمونه‌های بالینی مشاهده نمی‌شوند اما تنها در کشت‌هایی که در اتمسفری با دی اکسید کربن (CO_2) پایین انکوبه شده‌اند، دیده می‌شوند و با استفاده از رنگ‌آمیزی اختصاصی اسپور می‌توان اسپورها را بهتر مشاهده کرد (مثلا رنگ سبز مالاشیت (Malachite Green Stain)، شکل ۵-۱۷ را مشاهده کنید). کپسول *باسیلوس آنتراسیس* در شرایط بدن موجود زنده تولید می‌شود اما معمولا در کشت دیده نمی‌شود. کپسول را می‌توان با یک رنگ متضاد از قبیل مرکب هندی (کپسول مانع از ورود ذرات رنگ می‌گردد به گونه‌ای که زمینه، و نه محدوده اطراف باکتری، سیاه دیده می‌شود)، رنگ متیلن‌بلو مک‌فادین (M'Fadyean Methylene Blue)، تست فلورسنت آنتی‌بادی مستقیم (DFA) طراحی شده علیه پلی پپتید کپسولی، مشاهده نمود. نمونه روی پلیت آگار تلقیح شده، کلونی‌های رشد کرده بر روی آگار خون گوسفند، بزرگ، بدون رنگدانه و با سطحی خشک شبیه شیشه خورد شده (Ground Glass) و دارای حاشیه‌های نامنظم با بیرون زدگی‌هایی در طول خطوط هستند. کلونی‌ها کاملا چسبنده بوده و به آگار می‌چسبند و اگر لبه توسط یک لوپ باکتری شناسی بلند گردد، کلونی همانند سفیده تخم مرغ پخته شده ثابت باقی خواهد ماند. برخلاف *باسیلوس سرئوس* کلونی‌ها غیر همولیتیک (Non Hemolytic) هستند. *باسیلوس آنتراسیس* در تست‌های حرکت نظیر مشاهده میکروسکوپی باسیل‌های منفرد در یک قطره سوسپانسیون تهیه شده از محیط کشت بصورت غیر متحرک (Nonmotile) دیده می‌شوند. تشخیص قطعی ارگانیسم‌های غیر متحرک، غیر همولیتیک مشابه *باسیلوس آنتراسیس*، باید در یک آزمایشگاه مرجع سلامت ملی صورت گیرد. این مهم بوسیله نشان دادن تولید کپسول (توسط میکروسکوپ یا DFA) و هم چنین لیز باکتری توسط فاژ گاما (Gamma Phage) یا یک تست DFA مثبت برای پلی ساکارید اختصاصی دیواره



شکل ۵-۱۷. باسیلوس سرئوس. اسپورها در رنگ‌آمیزی اختصاصی اسپور، رنگ سبز مالاشیت را به خود می‌گیرند و سلول‌های در حال رشد، خاکستری یا بی‌رنگ می‌باشند.

سلولی باسیلوس آنتراسیس، امکان پذیر می‌گردد. علاوه بر این تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک (برای مثال واکنش زنجیره پلیمراز [PCR]) طراحی شده و در آزمایشگاه‌های مرجع انجام می‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

اگرچه پنی‌سیلین داروی انتخابی برای *باسیلوس آنتراسیس* بود، امّا مقاومت به پنی‌سیلین در سویه‌های موجود به صورت طبیعی، همچنین مقاومت به سولفونامیدها و سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف مشاهده شده است. علاوه بر این، مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های دیگر را می‌توان در سویه‌های مشتق از آزمایشگاه انتخاب کرد، بنابراین این موضوع باید برای سیاه‌زخم مرتبط با بیوتروریسم، در نظر گرفته شود. پیشنهاد کنونی برای درمان تجربی بیماران مشکوک به سیاه زخم تنفسی به کار بردن سیپروفلوکساسین یا داکسی سایکلین همراه با یک یا دو آنتی‌بیوتیک دیگر می‌باشد (نظیر ریفامپین، ونکومایسین، پنی‌سیلین، ایمی‌پنم، کلیندامایسین، کلاریترومایسین). اگرچه مقاومت به پنی‌سیلین در سیاه‌زخم اکتسابی به طور طبیعی مشاهده

شده، اما پنی‌سیلین خوراکی (آموکسی‌سیلین) هنوز برای سیاه‌زخم جلدی اکتسابی به طور طبیعی، پیشنهاد می‌شود.

کنترل بیماری انسانی کسب شده بصورت طبیعی نیازمند کنترل بیماری حیوانی است که شامل واکسیناسیون گله‌های حیوانی در مناطق اندمیک و سوزاندن یا دفن کردن حیواناتی که در اثر سیاه زخم مرده اند، می‌باشد. ریشه کنی کامل سیاه زخم بعید به نظر می‌رسد، زیرا اسپورهای ارگانیسم می‌توانند برای سال‌های زیادی در خاک باقی بمانند. علاوه بر این، ریشه کنی کامل عفونت‌های سیاه زخم به دلیل عفونت‌های تهدید کننده مرتبط با بیوتروریسم که در حال حاضر یک واقعیت است، بعید به نظر می‌رسد.

واکسیناسیون همچنین به منظور حفاظت (۱) افرادی که در مناطق اندمیک بیماری زندگی می‌کنند، (۲) افرادی که با فرآوده‌های حیوانی وارده شده از کشورهایی که در آنجا سیاه زخم اندمیک است، کار می‌کنند، و (۳) پرسنل نظامی، به کار برده شده است. اگر چه که واکسن کنونی موثر به نظر می‌رسد، فعالیت برای تولید واکسنی با سمیت کمتر ادامه دارد. راهکارهای دیگر به منظور غیر فعال کردن توکسین سیاه زخم، بر روی آنتی‌ژن حفاظت کننده و جایگاه گیرنده آن تمرکز دارند. تزریق غیر فعال آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی علیه آنتی‌ژن حفاظت کننده *باسیلوس آنتراسیس* از مرگ مدل حیوانی مبتلا به سیاه زخم تنفسی جلوگیری نموده و بخوبی توسط داوطلبین انسانی تحمل شده است. همچنین کمپلکس‌های پپتیدی سنتتیک که گیرنده‌های سطح سلولی برای آنتی‌ژن حفاظت کننده را هدف قرار می‌دهند جهت خنثی سازی توکسین سیاه زخم در مدل‌های حیوانی مورد استفاده قرار گرفته است. شرح چگونگی کاربرد این راهکارهای جایگزین، برای درمان بیماری انسان، هنوز باقی مانده است.

باسیلوس سرئوس

گونه‌های *باسیلوس* به غیر از *باسیلوس آنتراسیس* بصورت اولیه پاتوژن‌های فرصت طلبی هستند که ظرفیت‌های نسبتا پایینی جهت بیماریزایی دارند. اگر چه مشخص شده که بیشتر این گونه‌ها می‌توانند ایجاد بیماری نمایند، *باسیلوس سرئوس* مشخصا مهمترین پاتوژن بوده

جدول ۲-۱۷. مسمومیت غذایی باسیلوس سرئوس

اشکال بیماری	فرم استفراغی	فرم اسهالی
غذای آلوده	برنج	گوشت، سبزیجات
دوره کمون (ساعت)	۶> (متوسط ۲ ساعت)	۶< (متوسط ۹ ساعت)
علائم	استفراغ، تهوع، کرامپ‌های شکمی	اسهال، تهوع، کرامپ‌های شکمی
مدت (ساعت)	۱۰-۸ (متوسط ۹ ساعت)	۳۶-۲۰ (متوسط ۲۴ ساعت)
انتروتوکسین	مقاوم به حرارت	حساس به حرارت

و گاستروانتریت، عفونت‌های چشمی و سپسیس مرتبط با کتتر درون وریدی، شایع‌ترین بیماری‌های ناشی از آن بوده و در موارد نادری پنومونی شدید نیز مشاهده می‌شود.

بیماریزایی و ایمنی

گاستروانتریت ناشی از از *باسیلوس سرئوس* بوسیله یک یا دو انتروتوکسین (Enterotoxin) واسطه گری می‌شود (جدول ۲-۱۷). انتروتوکسین مقاوم به حرارت (Heat-stable) و مقاوم به پروتئولیز (Proteolysis-resistant) که سبب ایجاد فرم استفراغی (Emetic Form) بیماری می‌گردد و انتروتوکسین حساس به حرارت (Heat-labile) که باعث ایجاد فرم اسهالی (Diarrheal Form) بیماری می‌شود. انتروتوکسین حساس به حرارت شبیه انتروتوکسین‌های تولید شده توسط اشریشیاکلی و ویبریو کلرا می‌باشد که هر کدام سبب تحریک سیستم آدنوزین مونوفسفات آدنیلات سیکلاز-حلقوی (Adenylate Cyclase-cyclic Adenosine Monophosphate System) در سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای شده و منجر به اسهال آبکی فراوان می‌گردند. مکانیسم عمل انتروتوکسین مقاوم به حرارت ناشناخته است.

پاتوژنز عفونت‌های چشمی ناشی از *باسیلوس سرئوس* کاملا شناخته نشده است. حداقل سه توکسین شامل توکسین نکروتیک (Necrotic Toxin) یک انتروتوکسین حساس به حرارت)، سرئولیزین (Cereolysin) (همولیزین

قوی که با توجه به گونه نامگذاری شده است) و فسفولیپاز C (Phospholipase C) (که یک لسیتیناز (Lecithinase) قوی می‌باشد) دخالت دارند. احتمال می‌رود که تخریب سریع چشم که از ویژگی عفونت‌های ناشی از *باسیلوس سرئوس* می‌باشد در نتیجه دخالت این توکسین‌ها و دیگر فاکتورهای ناشناخته می‌باشد.

گونه‌های باسیلوس می‌توانند به صورت موقتی پوست را کلونیزه نمایند و به عنوان آلوده کننده‌های بی اهمیت از کشت‌های خون جدا شوند. در حضور یک جسم خارجی درون وریدی، این ارگانیسم‌ها می‌توانند مسئول باکتریمی مداوم و علائم سپسیس (یعنی تب، لرز، کاهش فشار خون و شوک) باشند.

اپیدمیولوژی

باسیلوس سرئوس و دیگر گونه‌های باسیلوس ارگانیسم‌هایی هستند که عملا در همه محیط‌ها وجود دارند و عملا تمام عفونت‌ها از یک منبع محیطی (مثلا خاک آلوده) سرچشمه می‌گیرند. جداسازی باکتری‌ها از نمونه‌های بالینی بدون وجود بیماری مشخص معمولا بیان کننده یک آلودگی بی اهمیت است.

بیماری‌های بالینی

همانطور که قبلا ذکر شد، *باسیلوس سرئوس* عامل ایجاد دو فرم از مسمومیت غذایی می‌باشد: بیماری استفراغی (فرم استفراغی (Emetic Form)) و بیماری اسهالی (فرم اسهالی (Diarrheal Form)). در اغلب بیماران فرم استفراغی بیماری در نتیجه مصرف برنج آلوده می‌باشد. بیشتر باکتری‌ها در طی پخت اولیه برنج از بین می‌روند اما اسپورهای مقاوم به حرارت زنده می‌مانند. در صورتی که برنج پخته شده در یخچال نگهداری نشود، اسپورها شروع به نمو نموده و باکتری به سرعت تکثیر می‌شود. انتروتوکسین مقاوم به حرارت تولید شده در طی گرم نمودن مجدد برنج از بین نمی‌رود. فرم استفراغی بیماری یک اینتوکسی کیشن (Intoxication) است به این معنی که در اثر بلعیدن انتروتوکسین ایجاد می‌شود و نه باکتری. بنابراین، دوره کومون پس از مصرف برنج آلوده کوتاه است (۱ تا ۶ ساعت) و دوره بیماری نیز کوتاه می‌باشد (کمتر از ۲۴ ساعت). علائم شامل استفراغ، تهوع و کرامپ‌های شکمی است. معمولا تب و اسهال دیده نمی‌شود. همچنین نقص کبدی برق آسا (Fulminant Liver Failure) با مصرف غذای آلوده حاوی میزان زیادی از توکسین استفراغی مرتبط می‌باشد که سبب اختلال در متابولیسم اسید چرب میتوکندریایی (Mitochondrial Fatty Acid) می‌گردد. خوشبختانه این یک اختلال نادر است.

فرم اسهالی مسمومیت غذایی ناشی از *باسیلوس سرئوس* یک عفونت واقعی است که در نتیجه بلعیدن باکتری‌های موجود در گوشت، سبزیجات و یا سس‌های آلوده بوجود می‌آید. دارای دوره کمون طولانی‌تری بوده که در طی آن ارگانیسم در مجرای روده‌ای بیماران تکثیر می‌یابد و در نتیجه انتروتوکسین حساس به حرارت تولید می‌کند. انتروتوکسین مسئول اسهال، استفراغ و کرامپ‌های شکمی بوجود آمده است. این فرم بیماری معمولا یک روز یا بیشتر طول می‌کشد.

عفونت‌های چشمی (Ocular Infections) ناشی از *باسیلوس سرئوس* معمولا پس از آسیب‌های نفوذ کننده در اثر ضربه به چشم بوسیله شیء که با خاک آلوده تماس داشته، رخ می‌دهد (مورد بالینی ۲-۱۷). پان اوفتالمی ناشی از *باسیلوس* یک بیماری سریعا پیش رونده است که عموما منجر به از دست دادن کامل حس بینایی طی ۴۸ ساعت پس از آسیب می‌گردد. همچنین عفونت‌های منتشره همراه با تظاهرات چشمی در مصرف‌کنندگان درون وریدی مواد مخدر، بوجود می‌آید.

دیگر عفونت‌های شایع ناشی از *باسیلوس سرئوس* و دیگر گونه‌های باسیلوس عفونت‌های کتتر درون وریدی و شانت دستگاه عصبی مرکزی و اندوکاردیت (در مصرف کنندگان مواد مخدر شایع‌تر می‌باشد) همچنین پنومونی، باکتریمی و مننژیت در بیماران دارای ایمنی سرکوب شده شدید، می‌باشد. همچنین گزارش شده است که خوردن چای (Tea) در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی با افزایش خطر ابتلا به بیماری تهاجمی ناشی از باسیلوس سرئوس همراه می‌باشد.

یکی از بیماری‌های نادر ناشی از *باسیلوس سرئوس* که سزاوار توجه ویژه‌ای است پنومونی شدید شبیه سیاه

مورد بالینی ۲-۱۷. اندوفتالمیت تروماتیک ناشی از باسیلوس سرئوس

متاســفانه اندوفتالمیت ناشی از ضربه که سبب ورود باسیلوس ســرئوس به درون چشــم می‌گردد غیر شایع نیست. این یک مورد تیپیک می‌باشــد. یک مرد ۴۴ ساله در هنگام کار کردن در یک باغ سبزی از یک آسیبی که در اثر ضربه به چشم وارد شده بود احســاس ناراحتی می‌نمود. هنگام شخم زدن، فلز به درون چشم او وارد گشته و سبب صدمه به قرنیه و کپسول لنز قدامی و خلفی وی شــده بود. در طی ۱۲ ساعت درد و چرک در چشــم او افزایش پیدا کرد. به منظور برداشتن فشار چشمی و خــارج کردن چرک، جراحی انجام شــد و آنتی‌بیوتیک‌های داخل وریدی (ونکومایسین، سفتازیدیم) و دگزامتازون تجویز گشت. کشت مایع آسپیره شده از نظر باسیلوس سرئوس مثبت بود. پس از جراحی سیپروفلوکساسین به رژیم درمانی او اضافه شد. علیرغم جراحی و مداخله پزشکی سریع و در ادامه تزریق آنتی‌بیوتیک درون وریدی، التهاب درون چشمی ادامه داشت و تخلیه نیاز شد. این بیمار خطراتی که آسیب‌های چشمی ناشی از ضربه به همراه داشــته و نیاز به مداخله تهاجمی در صورتی که چشم سالم باشد را شرح می‌دهد.

زخــم (Severe pneumonia mimicking anthrax) در بیمــاران دارای ایمنی طبیعی می‌باشــد. در مقالات، چهار بیمــار که همه کارگــران معدن بــوده و در تگزاس یا در لوییزیانــا اقامت داشــتند و مبتلا به این بیمــاری بوده‌اند، توصیف شــده‌اند. آنچه جالب‌تر اســت اینکه این سویه‌ها دارای ژن‌هــای توکســین pXO1 باســیلوس آنتراســیس (B.anthracis pXO1 toxin genes) هســتند و همه دارای کپســول (Encapsulated) می‌باشــند اگر چه این کپسول، کپســول پلی-گاما-دی گلوماتیک اسید تیپیک *باسیلوس آنتراســیس* نیســت. این ســویه‌ها خطر بالقوه و احتمال انتقال آســان ژن‌های بیماریزایی *باســیلوس آنتراسیس* به *باســیلوس ســرئوس* که در همه جا حاضر می‌باشد را بیان می‌نمایند.

تشخیص آزمایشگاهی

همانند *باســیلوس آنتراســیس*، *باســیلوس سرئوس* و دیگــر گونه‌ها به راحتی از نمونه‌هــای بالینی، جمع‌آوری شــده از بیماران مبتلا به فرم استفراغی مسمومیت غذایی، کشت داده می‌شــوند. از آنجایی که افراد می‌توانند به طور موقت با باسیلوس سرئوس کلونیزه شوند، برای تایید وجود بیماری منتقله از راه غذا، از غذای آلوده (نظیر برنج، گوشت، ســبزیجات) باید کشت انجام شــود. در عمل، تست‌های شناسایی انتروتوکســین‌های مقاوم به حرارت و حساس به حرارت بصورت روتین انجام نمی‌گردد، بنابراین بیشتر موارد گاستروانتریت ناشی از *باسیلوس سرئوس* براساس معیارهای اپیدمیولوژیک، تشــخیص داده می‌شــوند. ارگانیسم‌های *باسیلوس* به سرعت رشد می‌کنند و به آسانی با رنگ‌آمیزی گرم و کشت نمونه‌های جمع‌آوری شده از چشم‌های عفونی شده، محل‌های کشت درون وریدی و دیگر جایگاه‌ها قابل شناسایی می‌باشند.

درمان، پیشگیری و کنترل

از آنجایی که دوره گاســتروانتریت ناشی از *باسیلوس سرئوس* کوتاه و غیر پیچیده می‌باشد درمان علامتی کافی اســت. درمان دیگر عفونت‌های ناشی از *باسیلوس* با توجه به این واقعیت که آن‌ها دارای یک دوره ســریع و پیشرونده هستند و شیوع بالای مقاومت چند دارویی (مثلا *باسیلوس سرئوس* ژن‌های مقاومت به پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها را با خود حمل می‌کند)، پیچیده است. برای درمان عفونت‌ها از ونکومایســین، کلیندامایســین، سیپروفلوکساســین و جنتامایســین می‌تــوان اســتفاده کرد. پنی‌ســیلین‌ها و سفالوســپورین‌ها بی تاثیر می‌باشــند. عفونت‌های چشمی می‌بایســت به سرعت درمان شــوند. مصرف سریع غذاها پس از پخت و نگهداری مناســب غذاهای مصرف نشده در یخچال، می‌تواند از مسمومیت غذایی جلوگیری کند.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

یک خانم ۵۶ ساله کارمند پست به دلیل تب، اسهال و تهوع جهت مراقبت پزشکی مراجعه کرد. به وی درمان علامت دار توصیه شد و از بخش فوریت‌های بیمارستان عمومی مرخص گشت. ۵ روز بعد وی با شکایت از لرز، سرفه‌های خشک و درد قفسه سینه پلوریتیک مجددا به بیمارستان مراجعه نمود. در رادیوگرافی قفسه سینه یک اینفیلتراسیون کوچک در سمت راست و ترشحات دو طرفی مشاهده شد اما هیچ نشانه‌ای از گشادی مدیاستن وجود نداشت. او در بیمارستان پذیرش شد و روز بعد وضعیت تنفسی و ترشحات پلورال وی بدتر شد. یک اسکن توموگرافیک کامپیوتری (CT) از قفسه سینه وی نشان داد که غدد لنفاوی مدیاستینال و گردنی او بزرگ شده‌اند. مایع ریوی و خون برای کشت جمع‌آوری گشت و در طی ۱۰ ساعت از نظر باسیل‌های گرم مثبت با زنجیره‌های طولانی مثبت بود.

۱. برداشت بالینی این است که این خانم به سیاه زخم استنشاقی مبتلا بوده است. چه آزمایش‌هایی باید برای تایید شناسایی باکتری جدا شده انجام شود؟

۲. سه فاکتور بیماریزایی اولیه موجود در باسیلوس آنتراسیس کدامند؟

۳. مکانیسم‌های عمل توکسین‌های تولید شده توسط باسیلوس آنتراسیس را شرح دهید؟

۴. دو فرم مسمومیت غذایی ناشی از باسیلوس سرئوس را توضیح دهید. توکسین مسئول هر کدام از فرم‌های بیماری کدام هستند؟ چرا تظاهرات بالینی این دو بیماری متفاوت است؟

۵. باسیلوس سرئوس می‌تواند موجب عفونت‌های چشمی شود. دو فاکتور خطر برای این بیماری کدامند؟

پاسخ‌ها

۱. از آنجایی که افراد مبتلا به سیاه‌زخم ریوی، سپسیس شدید دارند، کشت خون حساس‌ترین روش برای تشخیص ارگانیسم است. اگرچه تعداد بسیار اندکی از باکتری‌ها، بیماری با تعداد زیادی ارگانیسم‌ها در خون ایجاد می‌کنند، باسیلوس آنتراسیس یک استثناء می‌باشد. این بیماری، یکی از بیماری‌هایی است که در آن رنگ‌آمیزی گرم خون ممکن است ارگانیسم را نشان دهد. همچنین، بیماران مبتلا به سیاه‌زخم ریوی ممکن است علایم مننژی نیز داشته باشند. به همین علت، باید مایع مغزی نخاعی جهت رنگ‌آمیزی گرم و کشت جمع‌آوری شود. اگرچه ترشحات ریوی اغلب جمع‌آوری می‌شوند، نتیجه حاصله از این نمونه‌ها نسبتاً پایین می‌باشد.

۲. باسیلوس آنتراسیس دارای ژن‌هایی است که سه پروتئین را کد می‌کنند: آنتی‌ژن محافظتی (PA)، فاکتور ادم (EF) و فاکتور کشنده (LF). زمانی که PA با EF ترکیب می‌شوند، توکسین ادم تشکیل می‌گردد که موجب افزایش سطح cAMP داخل سلولی و به دنبال آن ادم می‌شود. زمانی که PA با LF ترکیب می‌شود، توکسین کشنده تشکیل می‌گردد که موجب مرگ سلول به وسیله مکانیسم‌های ناشناخته می‌شود. فاکتور ویرولانس دیگری که توسط باسیلوس آنتراسیس تولید می‌شود، یک کپسول پلی‌پپتیدی حاوی پلی D-گلوتامیک اسید است که با فاگوسیتوز تداخل ایجاد می‌کند.

پاسخ‌ها

۳. PA به رسپتورهای خاص میزبان که روی بسیاری از سلول‌ها و بافت‌ها وجود دارند (مانند مغز، روده، ریه، عضله اسکلتی، پانکراس، ماکروفاژها) متصل می‌شود. پس از اتصال به رسپتورها، یک پروتئاز میزبان PA را می‌شکند و یک قطعه ۶۳ کیلودالتونی در سطح سلول باقی می‌ماند. این قطعات تشکیل یک سوراخ متشکل از هفت قطعه را می‌دهند. سپس این قطعات می‌توانند به سه مولکول LF یا EF متصل گردند. LF یا EF به داخل سلول منتقل شده و می‌توانند اثرات خود را نشان دهند. LF یک متالوپروتئاز است که کینازهای MAP کیناز (MAP kinase) را می‌شکند و منجر به مرگ سلول توسط مکانیسم‌های ناشناخته‌ای می‌گردد. EF یک آدنیلات سیکلاز است که سطح cAMP داخل سلولی را افزایش می‌دهد و منجر به ادم می‌شود.

۴. باسیلوس سرئوس دو انتروتوکسین تولید می‌کند. انتروتوکسین مقاوم به حرارت و پروتئاز (Heat-stable protease-resistant Enterotoxin) باعث فرم استفراغی بیماری توسط مکانیسم ناشناخته‌ای می‌شود. انتروتوکسین حساس به حرارت شبه انتروتوکسین تولیدشده توسط ویبریو کلرا و اشریشیاکلی است و توسط تحریک سیستم آدنیلات سیکلاز–cAMP و افزایش ترشح مایعات باعث ایجاد فرم اسهالی می‌گردد.

۵. شرایطی که با عفونت‌های چشم باسیلوس سرئوس مرتبط هستند، شامل (۱) صدمات نافذ و تروماتیک چشم با یک شیء آلوده به خاک و (۲) آلودگی داروهای داخل وریدی با باسیلوس سرئوس، می‌باشند.

فصل

۱۸

لیستریا و باکتری‌های گرم مثبت وابسته

لیستریا مونوسایتوژنز، *اریزیپلوتریکس روزیوپاتیا* و *کورینه باکتریوم دیفتریه* سه باسیل گرم مثبت مهم از نظر پزشکی می‌باشند که بیماری‌های بسیار متفاوتی را ایجاد می‌نمایند.

۱. چه جمعیت‌هایی از بیمار به عفونت‌های ناشی از این باکتری‌ها حساس‌تر می‌باشند و چگونه این عفونت‌ها کسب می‌شوند؟

۲. درمان عفونت‌های لیستریا به کدام‌یک از دیگر پاتوژن‌های گرم مثبت بیشترین شباهت را دارد؟

۳. چرا تشخیص آزمایشگاهی عفونت‌های اریزیپلوتریکس مشکل است؟

۴. چرا دیفتری در ایالات متحده مشاهده نمی‌شود اما در کشورهای دیگر دیده می‌شود؟

۵. چرا رنگ‌آمیزی گرم از اگزودای گلو یا کشت خون برای تشخیص دیفتری مفید نیست؟ در صورت مشکوک بودن به دیفتری، تشخیص چگونه خواهد بود؟

۶. کدام فاکتور بیماریزا مسئول تظاهرات بالینی دیفتری می‌باشد؟

پاسخ‌ها

۱. عفونت‌های لیستریایی با مصرف غذاهای آلوده (برای مثال، پنیر، شیر، بوقلمون، سبزیجات خام) یا انتشار داخل رحمی از مادر به جنین در ارتباط می‌باشد. شایع‌ترین بیماری‌ها، بیماری نوزادی، باکتریمی در زنان باردار و بیماری منتشر شامل مننژیت در این جمعیت‌ها و همچنین در بیماران دچار ضعف سیستم ایمنی هستند. عفونت‌های اریزیپلوتریکس از حیوانات کلونیزه‌شده (مانند خوک و بوقلمون‌ها) به انسان انتقال می‌یابد. اشخاصی که با حیوانات سر و کار دارند (به عنوان مثال قصاب‌ها، افرادی که با گوشت سر و کار دارند، کشاورزان، کارگران مرغداری، افراد جابجاکننده ماهی‌ها، دامپزشکان) در معرض بیشترین خطر هستند. اکثر عفونت‌ها، عفونت‌های موضعی پوست هستند، اگرچه اندوکاردیت نیز می‌تواند رخ دهد.

۲. الگوی حساسیت ضدمیکروبی برای لیستریا، شبیه انتروکوکوس (مثلاً مقاومت به سفالوسپورین‌ها و اگزاسیلین) است.

۳. اریزیپلوتریکس از لحاظ شکل شبیه باسیل‌های گرم منفی است، از این رو تشخیص صحیح می‌تواند به تأخیر بیافتد.

۴. به وسیله ایمن‌سازی افراد به طور فعال با توکسوئید دیفتری، از دیفتری جلوگیری می‌شود. در ایالات متحده، کودکان پنج تزریق از توکسوئید را در ترکیب با آنتی‌ژن‌های کزاز و سیاه‌سرفه (واکسن DPT) دریافت می‌کنند و به دنبال آن واکسن بوستر با کزاز هر ۱۰ سال یک بار انجام می‌گردد. بیماری در کشورهایی که برنامه واکسیناسیون ندارند، مشاهده می‌شود.

۵. مشاهده باسیل‌های گرم مثبت در اگزودای گلو اختصاصی کورینه باکتریوم دیفتریه نیست زیرا گونه‌های کورینه باکتریوم معمولاً در سواب‌های گلو مشاهده می‌گردند. اگرچه میکروبیولوژیست‌های باتجربه ممکن است شک بالایی به باکتری در زمان مشاهده یک نمونه رنگ‌آمیزی شده داشته باشند، اما دقت این تست به جز در موقع شیوع بیماری، پایین خواهد بود. همچنین، عفونت‌ها به طور تیپیک به شکل موضعی در ضایعات گلو باقی می‌مانند، از این رو کشت خون معمولاً منفی می‌باشد. کشت روش معمول آزمایشگاهی برای شناسایی دیفتری است. نشان دادن تولید توکسین با اهمیت است. زیرا سویه‌های غیرتوکسین‌زا شرح داده شده‌اند. علاوه بر این، ژن کدکننده اگزوتوکسین می‌توانند به وسیله تکثیر اسیدنوکلئیک بر پایه PCR شناسایی گردد.

۶. اگزوتوکسین دیفتری عامل بیماری بالینی است. این توکسین، یک توکسین A-B (دو جزئی) بوده که به سطح سلول‌های قلبی و عصبی می‌چسبد و علایم قلبی و نورولوژیک ایجاد می‌کند.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

لیستریا مونوسایتوژنز

کلمات کلیدی

کوکوباسیل، بتاهمولیتیک، مننژیت، فرصت‌طلب، بیماری منتقل شونده از طریق غذا.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکوباسیل‌های گرم مثبت که اغلب به صورت جفت جفت شبیه به استرپتوکوکوس پنومونیه کنار هم آرایش یافته‌اند.
- پاتوژن داخل سلولی اختیاری که می‌تواند به پاک‌سازی به واسطه آنتی‌بادی مقاومت نشان دهد.
- توانایی رشد در ۴ درجه سانتی‌گراد، طیف وسیعی از pH و در حضور نمک را دارد که این موضوع باعث می‌شود غلظت‌های بالایی از باکتری‌ها در غذاهای آلوده وجود داشته باشند.
- سویه‌های بیماریزا تولید فاکتورهای اتصال به سلول (اینترنالین‌ها، همولیزین‌ها (لیستریولیزین O، دو آنزیم فسفولیپاز C) و پروتئینی که حرکت درون سلولی مستقیم شده اکتین (ActA) را واسطه‌گری می‌کند، می‌نمایند.

اپیدمیولوژی

- از خاک، آب و سبزیجات و از انواعی از حیوانات شامل انسان‌ها (حامل معدی - روده‌ای سطح پایین) جدا شده است.
- بیماری با مصرف محصولات غذایی آلوده (مانند پنیر و شیر آلوده، گوشت‌های فرآوری‌شده، سبزیجات خام [به ویژه کلم]) مرتبط است یا از طریق جفت از مادر به نوزاد منتقل می‌شود، موارد اسپورادیک و اپیدمیک در تمام طول سال رخ می‌دهد.
- نوزادان، افراد سالخورده، زنان باردار و بیماران دارای نقص در ایمنی سلولی در خطر بالا برای بیماری هستند.

بیماری‌ها

- بیماری نوزادی می‌تواند منجر به مرگ داخل رحمی یا تشکیل آبسه‌ها در چندین ارگان، مننژیت و سپتی‌سمی شود.
- سایر بیماری‌ها شامل علائم شبه آنفلوآنزا، گاستروانتریت خودمحدودشونده و مننژیت در بیماران دارای نقص ایمنی با واسطه سلولی می‌باشند.

تشخیص

- میکروسکوپی غیر حساس است، کشت ممکن است نیاز به انکوباسیون برای مدت ۲ تا ۳ روز یا غنی‌سازی در ۴ درجه سانتی‌گراد باشد.
- خصوصیات خاص این باکتری شامل حرکت در دمای اتاق، بتا - همولیز ضعیف و رشد در ۴ درجه سانتی‌گراد و در غلظت‌های بالای نمک می‌باشند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان انتخابی برای بیماری شدید پنی‌سیلین یا آمپی‌سیلین به تنهایی یا همراه با جنتامایسین است.
- افراد در خطر بالا باید از مصرف غذاهای خام یا نیم‌پز با منشأ حیوانی، پنیر نرم و سبزیجات خام شسته نشده اجتناب کنند.

اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا

کلمات کلیدی

باسیل چندشکلی، زئونوتیک، عفونت پوستی، اندوکاردیت.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت، چندشکلی نازک و بلند هستند که تشکیل رشته‌های بلند (مثلا ۶۰ میکرومتر) را می‌دهند.
- اعتقاد بر این است که تولید نورآمینیداز برای اتصال و ورود به درون سلول‌های اپی‌تلیال مهم است و کپسول شبه پلی‌ساکاریدی باکتری‌ها را از فاگوسیتوز محافظت می‌کند.

اپیدمیولوژی

- انواعی از حیوانات به ویژه خوک و بوقلمون را کلونیزه می‌کند.
- در خاک غنی، در موارد ارگانیک یا آب زیرزمینی آلوده‌شده با فاضلاب به دست آمده از حیوانات کلونیزه‌شده، یافت می‌شود.
- پاتوژن غیر شایع در ایالات متحده است.
- بیماری شغلی قصاب‌ها، فرآوری‌کننده‌های گوشت، کشاورزان، کارگران پرورش ماکیان، کسانی که با ماهی سر و کار دارند و دامپزشکان محسوب می‌شود.

بیماری‌ها

- در انسان‌ها بیماری اغلب به طور معمول شامل (۱) عفونت پوستی موضعی، (۲) بیماری پوستی عمومی، یا (۳) سپتی‌سمی مرتبط با اندوکاردیت تحت حاد که دریچه‌های قلبی از قبل سالم بوده‌اند را درگیر می‌کند.

تشخیص

- باسیل‌های گرم مثبت، رشته‌ای طویل در رنگ‌آمیزی گرم انجام‌شده از بیوپسی جمع‌آوری شده از لبه‌های پیش رونده زخم دیده می‌شوند.
- به آهستگی روی بلاداگار و شکلات آگار انکونه شده در حضور ۵ تا ۱۰ درصد دی اکسید کربن رشد می‌کند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- پنی‌سیلین داروی انتخابی برای

باسیل‌های گرم مثبت، فاقد اسپور و هوازی گروهی هتروژن از باکتری‌ها هستند. بعضی از آن‌ها به عنوان پاتوژن‌های انسانی شناخته شده هستند (مثلا *کورینه باکتریوم دیفتریه*، *لیستریا مونوسایتوژنز*) و گروهی دیگر پاتوژن‌های حیوانی هستند که می‌توانند باعث بیماری در انسان شوند (مانند *اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا* و *رودوکوکوس اکوئی*) و برخی پاتوژن‌هایی فرصت طلب می‌باشند که معمولا بیماران بستری شده یا دارای نقص ایمنی را تحت تاثیر قرار می‌دهند (مانند *کورینه باکتریوم جیکئوم*). اگرچه علایم بالینی بیماری‌ها می‌توانند ویژگی‌های خاص خود را داشته باشند، تشخیص و شناسایی ارگانیسم‌ها در آزمایشگاه می‌تواند مشکل زا باشد. یکی از روش‌های مفید برای شناسایی اولیه این باکتری‌ها مورفولوژی میکروسکوپی آن‌هاست. باسیل‌های گرم مثبت شبیه به هم از نظر شکل شامل لیستریا و اریزی پلوتریکس می‌باشند. باسیل‌های گرم مثبتی که دارای شکل نامنظمی هستند به طور تیپیک اعضاء جنس *کورینه باکتریوم* یا جنس‌های بسیار نزدیک به آن می‌باشند

بیماری‌های موضعی و سیستمیک است، در بیمارانی که به پنی‌سیلین آلرژی دارند سیپروفلوکساسین یا کیندامایسین می‌تواند استفاده شود، و سفتریاکسون یا ایمی‌پنم برای عفونت‌های منتشر می‌تواند به کار رود.
- کارگران وقتی که با حیوانات یا محصولات حیوانی سر و کار دارند باید پوست در معرض آلودگی را بپوشانند.
- کسانی که با خوک سر و کار دارند باید واکسینه شوند.

کورینه باکتریوم دیفتریه

کلمات کلیدی

توکسین دیفتری، فارنژیت، واکسن.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت چندشکلی هستند.
- فاکتور بیماریزایی اصلی توکسین دیفتری است که یک اگزوتوکسین A–B بوده و پروتئین‌سازی را مهار می‌کند.

اپیدمیولوژی

- در سراسر جهان گسترده است و در ناقلین فاقد علامت و بیماران عفونی شده باقی مانده است.
- انسان‌ها تنها مخزن شناخته شده هستند، باکتری را در اوروفارنکس یا روی سطح پوست خود حمل می‌کنند.
- گسترش فرد به فرد از طریق تماس با قطرات تنفسی یا تماس پوستی اتفاق می‌افتد.
- بیماری دریچه‌های واکسینه نشده یا دارای ایمنی نسبی یا بالغین سفرکننده به کشورهایی که بیماری در آنجا اندمیک است، مشاهده می‌شود.
- دیفتری در ایالات متحده و سایر کشورهایی که دارای برنامه‌های واکسیناسیون فعال هستند بسیار غیر شایع است.

بیماری‌ها

- عامل اتیولوژیک دیفتری (اشکال تنفسی و پوستی) است.

تشخیص

- روش میکروسکوپی غیر اختصاصی است، گرانول‌های متاکروماتیک *کورینه باکتریوم دیفتریه* و سایر کورینه باکتریوم‌ها مشاهده می‌شود.
- کشت باید بر روی محیط‌های غیر انتخابی (بلاداگار) و انتخابی (سیستئین – تلوریت آگار، محیط تینسدال، کلستین – نالیدیکسیک آگار) انجام شود.
- شناسایی احتمالی *کورینه باکتریوم دیفتریه* می‌تواند بر پایه وجود سیستیناز و عدم وجود پیرازینامیداز باشد، شناسایی قطعی به وسیله تست‌های بیوشیمیایی یا توالی‌یابی ژنی اختصاصی‌گونه انجام می‌شود.
- نشان دادن وجود اگزوتوکسین به وسیله تست الک یا آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز انجام می‌گردد.

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌ها با آنتی‌توکسین دیفتری به منظور خنثی‌سازی اگزوتوکسین، با پنی‌سیلین یا اریترومایسین به منظور حذف *کورینه باکتریوم دیفتریه* و پایان دادن تولید توکسین درمان می‌شوند، ایمن‌سازی بیماران در حال بهبود با توکسوئید دیفتری به منظور تحریک آنتی‌بادی‌های محافظتی انجام می‌شود.
- تجویز واکسن دیفتری و دوزهای یادآور برای جمعیت حساس انجام می‌شود.

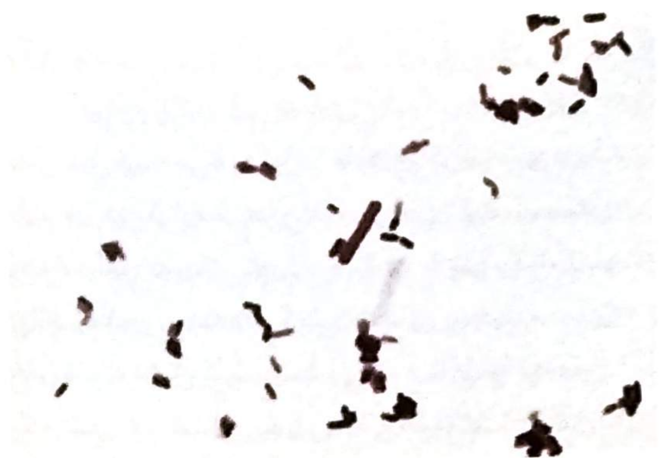
جدول ۱–۱۸. لیستریا و باکتری‌های وابسته

ارگانیسم	ریشه تاریخی
لیستریا *(Listeria)*	لیستریا پس از کاشف انگلیسی آن *Lord Lister* نامگذاری شد.
لیستریا مونوسایتوژنز *(L. monocytogenes)*	*monocytum* به معنی یک سلول قرمز یا مونوسیت، *genniao* به معنی تولید (تولید کننده مونوسیت، عصاره غشایی باکتری سبب تحریک تولید مونوسیت‌ها در خرگوش می‌شود، اما این مورد در بیماری انسان دیده نمی‌شود).
اریزی پلوتریکس *(Erysipelothrix)*	*erythros* به معنی قرمز، *pella* به معنی پوست، *thrix* به معنی مو (ارگانیسم نازک، شبیه مو که باعث ایجاد ضایعات پوستی قرمز یا ملتهب می‌شود).
اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا *(E. rhusiopathiae)*	*rhusios* به معنی قرمز، *pathos* به معنی بیماری (بیماری قرمز).
کورینه باکتریوم *(Corynebacterium)*	*coryne* به معنی گرز، *bakterion* به معنی باسیل کوچک (باسیل کوچک گرزی شکل).
کورینه باکتریوم دیفتریه *(C. diphtheriae)*	*diphtheria* به معنی چرم یا پوست (دلالت بر غشائی چرمین که در ابتدا بر روی حلق ایجاد می‌شود، دارد).
کورینه باکتریوم جیکئوم *(C. jeikeium)*	*jeikium* (گونه‌هایی که در ابتدا تحت عنوان گروه *JK* طبقه‌بندی شدند).
کورینه باکتریوم اوره آلیتیکوم *(C. urealyticum)*	*urea* به معنی اوره، *lyticum* به معنی تجزیه کننده (قادر به تجزیه اوره، گونه‌هایی که به سرعت اوره را هیدرولیز می‌کنند).
آرکانوباکتریوم *(Arcanobacterium)*	*arcanus* به معنی مرموز، *rod* به معنی میله (باکتری مرموز، باکتری با رشد کند که جداسازی آن دشوار است).
روتیا موسیلاجینوزا *(Rothia mucilaginosa)*	پس از *Roth* نامگذاری شد، باکتریولوژیستی که اولین بار این گروه از اگانیسم‌ها را مطالعه کرد، *mucilaginosa* به معنی لزج (ارگانیسم‌های موکوئیدی یا لزج).
تروفیریما ویپلی *(Tropheryma whipplei)*	*trophe* به معنی تغذیه، *eryma* به معنی مانع، *whipple* پس از *George Whipple* کسی که در سال ۱۹۰۷ بیماری سوء جذب را شرح داد نامگذاری گردید، همچنین بیماری ویپل (*Whipple Disease*) نامیده شد.

(جدول ۱–۱۸). این فصل بر روی سه گونه باسیل گرم مثبت شامل *لیستریا مونوسایتوژنز*، *اریزی پلوتریکس روزیوپاتیه* و *کورینه باکتریوم دیفتریه* تمرکز خواهد کرد. بیماری‌های ایجادشونده به وسیله اینها و باکتری‌های مرتبط در جدول ۲–۱۸ خلاصه شده‌اند.

لیستریا مونوسایتوژنز

جنس لیستریا متشکل از ۲۶ گونه و زیرگونه می‌باشد که در این میان لیستریا مونوسایتوژنز *(Listeria monocytogenes)* مهمترین پاتوژن انسانی است. لیستریا مونوسایتوژنز باسیلی کوتاه (۰/۴ تا ۰/۵ میکرومتر عرض و ۰/۵ تا ۲ میکرومتر طول)، غیر منشعب، گرم مثبت و بی‌هوازی اختیاری می‌باشد که قادر به رشد در طیف وسیعی از دماها (۱ تا ۴۵ درجه سانتی‌گراد) و غلظت بالای نمک می‌باشد. باسیل‌های کوتاه به صورت‌های انفرادی، جفت و در **زنجیره‌های کوتاه** ظاهر می‌شوند (شکل ۱–۱۸) و اغلب با *استرپتوکوکوس پنومونیه* می‌توانند اشتباه گرفته شوند. این امر حائز اهمیت می‌باشد زیرا *استرپتوکوکوس پنومونیه* و *لیستریا مونوسایتوژنز* می‌توانند منتژیت ایجاد کنند. ارگانیسم‌ها در دمای اتاق **متحرک (Motile)** هستند اما در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد تحرک کمتری دارند و هنگامی که قطره‌ای مایع بصورت میکروسکوپی بررسی می‌شود دارای حرکت غلتیدن (end over end tumbling) می‌باشند. *لیستریا* مونوسایتوژنز هنگام رشد در پلیت‌های آگار خون گوسفند، یک **همولیز بتا ضعیف**



شکل ۱-۱۸. رنگ‌آمیزی گرم لیستریا مونوسایتوژنز در کشت. لیستریا به صورت باسیل‌های گرم مثبت کوچک دیده می‌شود، برخی به آسانی رنگ خود را از دست داده و گرم منفی به نظر می‌رسند. تعداد زیادتر باسیل گرم منفی که در مرکز تصویر دیده می‌شوند استریشیاکلی می‌باشد.

(weakβ-hemolysis) ایجاد می‌کند این ویژگی‌های متمایز کننده (یعنی مورفولوژی، رنگ‌آمیزی گرم، تحرک و همولیز بتا) در شناسایی اولیه *لیستریا* مفید می‌باشند. اگرچه باکتری‌ها دارای توزیع فراوان در طبیعت می‌باشد، اما بیماری انسانی غیر متداول است و محدود به جمعیت‌های خاص تعریف شده شامل نوزادان، افراد مسن، زنان باردار و بیماران دارای نقص ایمنی سلولی می‌باشد.

بیماریزایی و ایمنی

لیستریا مونوسایتوژنز یک **پاتوژن داخل سلولی اختیاری (Faculative Intracellular)** می‌باشد. به دنبال بلع غذای آلوده، لیستریا مونوسایتوژنز از طریق عمل حفاظتی ژن‌های پاسخ به استرس (Stress–response Genes) می‌تواند در برخورد با آنزیم‌های پروتئولیتیک، اسید معده و نمک‌های صفرا زنده بماند. آنگاه باکتری‌ها قادرند به **سلول‌های میزبان از طریق** تعامل پروتئین‌های روی سطح باکتری‌ها (یعنی اینترنالین A و [InlA]) با گیرنده‌های گلیکوپروتئینی در سطح سلول میزبان (مثلا اپی‌تلیال کادهرین (Epithelial cadherin) [ادهسین وابسته به کلسیم]) بچسبند. دیگر اینترنالین‌ها (مثلا InlB) می‌توانند گیرنده‌ها را بر روی طیف وسیعی از سلول‌های میزبان تشخیص دهند. مطالعات روی مدل‌های حیوانی نشان داده که عفونت در انتروسیت‌ها یا سلول‌های M در پلاک‌های پایر شروع می‌شود. بعد از نفوذ باکتری به درون سلول‌ها، pH اسیدی فاگولیزوزوم احاطه کننده باکتری سبب فعال‌سازی یک سایتولیزین ایجادکننده منفذ [pore-forming cytolysin] باکتریایی **(لیستریولیزین O (Listeriolysin O))** و دو آنزیم **فسفولیپاز C (Phospholipase C)** مختلف شده و منجر به رها شدن باکتری در سیتوزول سلول می‌گردد. باکتری شروع به تکثیر و حرکت به سمت غشاء سلول می‌نماید. این حرکت باکتری بوسیله یک پروتئین ActA (در سطح سلول در یک انتهای باکتری قرار گرفته است) واسطه‌گری می‌شود و **تجمع اکتین (Assembly of Actin)** را هدایت می‌کند. انتهاهای دیستال دم اکتین در حین تجمع مجاور انتهای باکتری، ثابت می‌مانند. بنابراین باکتری به سمت غشاء سلولی رانده می‌شود، و در آنجا یک برآمدگی (Filopod) شکل می‌گیرد و باکتری را به درون سلول مجاور می‌راند. پس از اینکه سلول مجاور باکتری را هضم نمود روند **لیز فاگولیزوزوم**، **تقسیم سلولی و حرکت جهت‌دار** تکرار می‌شود. پس از عبور از دیواره روده‌ای ورود به درون ماکروفاژها باکتری را به کبد و طحال انتقال داده و منجر به بیماری منتشر می‌شود. ژن‌های مسئول تخریب غشاء (Membrane Lysis)، تقسیم داخل سلولی (Intracellular Replication) و حرکت جهت دار (Directional Movement) با هم جمع می‌شوند و توسط ژنی منفرد به نام **prfA** یا **ژن فاکتور تنظیم‌کننده مثبت (Positive Regulatory Factor Gene)**، تنظیم می‌گردند.

ایمنی هومورال برای کنترل عفونت با *لیستریا مونوسایتوژنز* نسبتا بی‌اهمیت می‌باشد. این باکتری‌ها می‌توانند در ماکروفاژها تکثیر یابند و درون سلول‌ها حرکت کنند و در نتیجه توسط پاکسازی وابسته به آنتی‌بادی از بین نمی‌روند. بدین دلیل بیماران با نقص در **ایمنی سلولی**، اما نه در **ایمنی هومورال**، بویژه حساس به عفونت‌های شدید می‌باشند.

اپیدمیولوژی

لیستریا مونوسایتوژنز از منابع محیطی گوناگون و مدفوع پستانداران، پرندگان، ماهی‌ها و دیگر حیوانات جدا شده است. منبع اصلی عفونت ناشی از این ارگانیسم مصرف غذای آلوده می‌باشد، با این وجود، انتقال از انسان به انسان عمدتا از

مورد بالینی ۱-۱۸. منتژیت لیستریایی در یک مرد دارای نقص سیستم ایمنی

بیمار زیر که توسط Bowie و همکاران توصیف شده، بیانگر نمود بالینی مننژیت لیستریایی است. مردی ۷۳ ساله با آرتروز روماتوئید شدید توسط خانواده اش به بیمارستان محل برده شد زیرا میزان هوشیاری کمی داشت و به مدت ۳ روز از سردرد، تهوع و استفراغ رنج می‌برد. برای درمان آرتروز روماتوئید تحت درمان با داروهایی از قبیل اینفلکسی مب، متوترکسات و پری دنیزون بود. هنگام معاینه فیزیکی بیمار گردنی خشک، ضربان قلبی برابر ۹۲ ضربه در هر دقیقه و فشار خونی برابر ۱۷۹/۷۲ میلی‌متر جیوه داشت و تب دار بود. به دلیل اینکه بیمار مشکوک به مننژیت بود، خون و مایع مغزی نخاعی برای کشت گرفته شدند. رنگ‌آمیزی گرم برای مایع مغزی نخاعی منفی بود اما لیستریا در خون و CSF رشد کرد. به بیمار ونکومایسین داده شد و داروی اینفلکسی مب قطع شد و در نتیجه بیمار بدون مشکل درمان شد. اینفلکسی مب مرتبط با مونوسایتوپنی وابسته به دوز می‌باشد. به دلیل اینکه مونوسیت‌ها عوامل کلیدی در پاک سازی لیستریا می‌باشند، این بیمار دارای نقص سیستم ایمنی بویژه در معرض عفونت با این ارگانیسم بود. مشخصه این بیماری ناتوانی در تشخیص لیستریا در CSF توسط رنگ‌آمیزی گرم می‌باشد.

مادر به بچه در رحم یا در هنگام تولد، اتفاق می‌افتد. تخمین زده شده که ناقلین مدفوعی در ۱ تا ۵ درصد افراد سالم ایجاد می‌شود. از آنجاییکه ارگانیسم در همه جا وجود دارد، احتمالاً در اغلب افراد تماس و کلونیزاسیون گذرا رخ می‌دهد. در ایالات متحده آمریکا هر سال ۷۵۰ عفونت گزارش می‌گردد، با این وجود، بسیاری از عفونت‌های خفیف گزارش نمی‌شوند. شیوع وسیع مرتبط با **محصولات غذایی آلوده** ثبت شده‌اند. به عنوان مثال در یک شیوع در سال ۱۹۹۹، ۳۰ میلیون پوند گوشت آلوده و در طغیان دوم در چندین مکان در سال ۲۰۰۰، ۱۶ میلیون گوشت مرغ و بوقلمون فرآوری شده، شناسایی و جمع‌آوری شد. در سال ۲۰۱۸ بزرگترین طغیان لیستریا تأیید شده در آفریقای جنوبی گزارش شد که در آن ۹۸۲ مورد تایید شده و ۱۸۹ مورد مرگ مرتبط با مصرف گوشت فرآوری شده آلوده (Bologna) بودند. همچنین وقوع بیماری در **افراد در معرض خطر** بالا مانند نوزادان، افراد مسن، زنان باردار و بیمارانی با نقص ایمنی سلولی شدید (مانند پیوندی‌ها، لنفوماها، سندروم نقص سیستم ایمنی اکتسابی (AIDS)) نیز بالاست.

لیستریوز انسانی بیماری تک گیری می‌باشد که در طول سال دیده می‌شود اما در ماه‌های گرم‌تر شیوع بیشتری دارد. مواردی از اپیدمی‌های موضعی و پراکنده لیستریوز با مصرف شیر، غیرپاستوریزه یا آلوده یا پنیر، گوشت نپخته (مانند بوقلمون، franks، گوشت‌های منجمد)، سبزیجات خام نشسته شامل کلم مرتبط می‌باشند. اگرچه محصول تازه یک عامل غیر شایع طغیان‌ها می‌باشد، اما در سال ۲۰۱۱ بیماری مرتبط با مصرف طالبی آلوده در ۱۴۷ فرد (۸۶ درصد افراد ۶۰ سال و یا مسن‌تر بودند، ۲۲ درصد میزان مرگ و میر بود) گزارش شد. به دلیل آنکه لیستریا توانایی رشد در طیف وسیعی از pH و در دماهای سرد را دارد، غذاهایی با تعداد محدودی از ارگانیسم‌ها در طی نگهداری طولانی مدت در یخچال می‌توانند به شدت آلوده شوند. اگر غذا خام یا به طور مختصر پخته شده باشد (مانند گوشت گاو و بوقلمون پخته شده در ماکروویو) می‌تواند بیماری ایجاد کند. اگرچه عفونت‌های لیستریایی تقریباً ناشایع هستند اما عامل ایجادکننده مرگ و میر ناشی از بیماری‌های منتقله از طریق غذا در ایالات متحده آمریکا می‌باشد.

بیماری‌های بالینی

بیماری نوزادی

دو فرم بیماری نوزادی تا به حال توصیف شده است: (۱) **بیماری زودرس (Early-onset Disease)** که انتقال از طریق جفت در رحم ایجاد می‌شود، و (۲) **بیماری دیررس** (Late–onset Disease) که هنگام تولد یا کمی پس از تولد ایجاد می‌شود (جدول ۲-۱۸ را ببینید). بیماری زودرس می‌تواند پیامدهایی مانند سقط جنین، متولد شدن بصورت مرده یا تولد زود هنگام را داشته باشد. **گرانولوماتوز اینفنتی سپتیکا (Granulomatosis Infantiseptica)** فرم شدید لیستریوز زودرس می‌باشد که مشخصه آن تشکیل آبسه‌ها و گرانولوماهای پراکنده در اعضا و بافت‌های متعدد بدن می‌باشد و اگر فورا درمان نشود میزان مرگ و میر بالایی را به همراه خواهد داشت.

بیماری دیررس ۲ تا ۳ هفته پس از تولد، به صورت مننژیت یا مننگوآنسفالیت با سپتی سمی نمایان می‌شود. علایم و نشانه‌های بالینی اختصاصی نیستند؛ بنابراین دیگر

علل ایجاد بیماری سیستم عصبی مرکزی نوزادی نظیر بیماری ناشی از استرپتوکوکوس گروه B باید رد شود.

عفونت‌ها در زنان باردار

اغلب عفونت‌ها در زنان حامله در طی سه ماهه سوم بارداری زمانی که ایمنی سلولی ضعیف‌تر است اتفاق می‌افتد. به طور تیپیک در زنان عفونی علایم غیراختصاصی شبه آنفلوآنزا ایجاد می‌شود که ممکن است بدون درمان بهبود یابد. در صورتی که کشت‌خون در زنان تب‌دار باردار فاقد منبع دیگری از عفونت (مثلاً عفونت مجرای ادراری) جمع‌آوری می‌شوند، باکتریمی ناشی از لیستریا و خطر نوزادی مرتبط با آن ممکن است از نظر دور بماند و ارزیابی نشود.

بیماری در بزرگسالان سالم

اغلب عفونت‌های *لیستریا* در بزرگسالان سالم بدون علامت می‌باشد یا به صورت بیماری ملایم مشابه آنفلوانزا تظاهر می‌کند. گاستروانتریت خود محدودشونده حاد در برخی بیماران دیده می‌شود که به وسیله یک دوره کمون ۱ روزه و به دنبال آن ایجاد علایم در طی ۲ روز مشخص می‌شود. علایم شامل اسهال آبکی، تب، تهوع، سردرد، درد عضلانی و درد مفاصل می‌باشد. برعکس این بیماری‌ها خود محدودشونده، لیستریوز در بیماران مسن و افرادی با ایمنی سلولی تضعیف شده بیماری شدیدتر است.

مننژیت در بزرگسالان

مننژیت شایع‌ترین فرم عفونت منتشره *لیستریا* در بزرگسالان می‌باشد (مورد بالینی ۱-۱۸). اگرچه علایم بالینی مننژیت که توسط این ارگانیسم ایجاد می‌شوند اختصاصی نیستند، اما باید همیشه در بیماران دارای پیوند اعضاء یا بیماران سرطانی و در زنان بارداری که دچار مننژیت شده‌اند به *لیستریا* گمان برد. این بیماری با میزان بالایی از مرگ و میر (۲۰ تا ۵۰ درصد) و نقص‌های عصبی مهم، در بین نجات یافتگان همراه می‌باشد.

باکتریمی اولیه

بیماران دارای باکتریمی ممکن است تاریخچه نامشخص از تب و لرز (که اغلب در زنان باردار دیده می‌شود) یا علائم حادتر با میزان بالایی از تب و کاهش فشار خون داشته باشند. به نظر می‌رسد تنها بیماران دارای نقص سیستم ایمنی شدید و نوزادان زنان باردار، مبتلا به سپسیس در معرض خطر مرگ می‌باشند.



شکل ۲-۱۸. رنگ‌آمیزی گرم *اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا* در کشت. به باسیل‌های با طول‌های متفاوت و ظاهر گرم منفی آن‌ها توجه فرمایید.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

در رنگ‌آمیزی گرم تهیه شده از مایعات مغزی نخاعی (CSF) معمولا هیچ ارگانیسمی دیده نمی‌شود زیرا معمولا باکتری‌ها در غلظت‌هایی پایین‌تر از حد تشخیص حضور دارند (مثلا 10^4 باکتری یا کمتر در هر میلی لیتر CSF). این درست بر عکس اغلب پاتوژن‌های باکتریایی دستگاه عصبی مرکزی است که در غلظت‌های ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر بالاتر مشاهده می‌شوند. اگر در رنگ‌آمیزی گرم ارگانیسم‌ها دیده شوند، آن‌ها بصورت کوکوباسیل‌های گرم مثبت داخل سلولی و خارج سلولی می‌باشند. باید توجه داشت که از باکتری‌های دیگر مانند *استرپتوکوکوس پنومونیه*، افتراق داده شوند.

کشت

لیستریا بر روی اکثر محیط‌های آزمایشگاهی متداول رشد می‌کند و پس از ۱ تا ۲ روز انکوباسیون کلونی‌های کوچک و گردی روی محیط آگار قابل مشاهده هستند. ممکن است لازم باشد که از محیط‌های انتخابی و غنی‌سازی در سرما (Cold Enrichment) (نگهداری نمونه در یخچال برای مدت زمان طولانی) برای شناسایی

لیستریا در نمونه‌های آلوده به باکتری‌های سریع الرشد، استفاده گردد. ایجاد همولیز بتا روی محیط آگار خون گوسفند می‌تواند در تشخیص لیستریا از باکتری‌های، از نظر مورفولوژیکی مشابه مفید باشد، با این وجود، همولیز معمولا ضعیف می‌باشد و ممکن است در ابتدا مشاهده نشود. زمانی که ارگانیسم‌ها در کنار استافیلوکوکوس اورئوس بتا همولیتیک رشد می‌کنند، همولیز افزایش می‌یابد. این همولیز افزایش یافته تحت عنوان تست کمپ مثبت (Positive CAMP[Christie, Atkins, Munch–Peterson] Test) نامیده می‌شود. حرکت خاص این ارگانیسم در محیط مایع یا آگار نیمه جامد نیز می‌تواند در شناسایی اولیه لیستریا مفید باشد. تمام باسیل‌های گرم مثبت جدا شده از خون و CSF باید شناسایی شوند تا بین کورینه باکتریوم (که احتمالا یک آلودگی می‌باشد) و لیستریا افتراق داده شود.

شناسایی

به لحاظ تاریخی تست‌های بیوشیمیایی انتخابی برای شناسایی لیستریا استفاده شده است. اخیراً اسپکترومتری جرمی Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization (MALDI) در بسیاری از آزمایشگاه‌ها، جایگزین تست‌های بیوشیمیایی گردیده است. روش‌های تایپینگ مولکولی و سرولوژی برای تحقیقات اپیدمیولوژیک استفاده می‌گردند. مجموعا ۱۳ سروتایپ شناسایی شده است که سروتایپ‌های 1/2a، 1/2b و 4b مسئول بیشترین عفونت در نوزادان و بزرگسالان می‌باشند. بنابراین معمولا در بررسی‌های اپیدمیولوژیک سروتایپینگ مفید نمی‌باشد. پالس فیلد ژل الکتروفورزیس (Pulsed – Field Gel Electrophoresis) [PFGE] متداول‌ترین روش مولکولی است که جهت مطالعات اپیدمیولوژیک در همه‌گیری‌های موردظن، استفاده می‌گردد.

درمان، پیشگیری و کنترل

به دلیل اینکه اکثر آنتی بیوتیک‌ها روی *لیستریا مونوسایتوژنز* تنها دارای اثر باکتریواستاتیک می‌باشند ترکیب جنتامایسین با پنی‌سیلین یا آمپی سیلین درمان انتخابی برای عفونت‌های شدید می‌باشد. لیستریاها ذاتا در برابر سفالوسپورین‌ها مقاوم هستند و مقاومت به ماکرولیدها، فلوروکینولون‌ها و تتراسایکلین‌ها نیز دیده شده است که این موضوع می‌تواند استفاده از این داروها را محدود کند. تری‌متوپریم سولفامتوکسازول بر روی *لیستریا مونوسایتوژنز* دارای اثر باکتریسیدال (Bactericidal) است و استفاده از آن مفید واقع شده است. آنتی‌بیوتیک‌های دیگر مانند لاینزولید، داپتومایسین و تیگسیکلین در محیط آزمایشگاه فعالیت خوبی نشان داده‌اند اما به طور وسیع برای درمان بیماران از آنها استفاده نشده است.

به دلیل اینکه لیستریا در همه جا حاضر هستند و اکثر عفونت‌ها تک گیر می‌باشند، پیشگیری و کنترل دشوار است. افراد در معرض خطر بالای عفونت از خوردن غذاهای نیمه پخته با منشاء حیوانی، پنیرهای نرم و سبزیجات خام نشسته اجتناب کنند. واکسن وجود ندارد و درمان آنتی‌بیوتیکی پیشگیری کننده برای بیماران پر خطر هنوز ارزیابی نشده است.

اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا

فیزیولوژی و ساختار

اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا باسیلی گرم مثبت و فاقد اسپور می‌باشد که در سراسر دنیا در حیوانات اهلی و وحشی گسترش دارد. باسیل‌ها باریک (۰/۲ تا ۰/۵ میکرومتر عرض و ۰/۸ تا ۲/۵ میکرومتر طول) و گاهی پلئومورفیک با تمایل به تشکیل رشته‌هایی به بلندی ۶۰ میکرومتر (مو مانند (Hairlike)) می‌باشند. آن‌ها می‌توانند رنگ خود را از دست داده و ممکن است گرم منفی دیده شوند (شکل ۲–۱۸). ارگانیسم‌ها میکروآئروفیلیک می‌باشند و فشار اکسیژن کاهش یافته و دی اکسید کربن مکمل (۵ تا ۱۰ درصد CO_2) را ترجیح می‌دهند. پس از ۲ تا ۳ روز انکوباسیون مجموعه‌ای از کلونی‌های صاف کوچک و خشن بزرگتر دیده می‌شوند. در صورتیکه که کلونی‌های خشن وجود داشته باشند، کلونی‌های صاف ممکن است از نظر دور بمانند، مگر اینکه پلیت‌های کشت به دقت بررسی شوند.

بیماریزایی

در مورد فاکتورهای بیماریزایی اختصاصی *اریزی پلوتریکس* اطلاعات اندکی در دست است. اعتقاد بر این است که تولید نورآمینیداز (Neuraminidase) برای اتصال و نفوذ به درون سلول‌های اپی‌تلیال مهم می‌باشد و کپسولی شبه پلی ساکارید (Polysaccharide-like Capsule) از فاگوسیته شدن باکتری جلوگیری می‌کند.

اپیدمیولوژی

اریزی پلوتریکس ارگانیسمی بوده که در همه جا وجود دارد و در سراسر دنیا گسترش یافته است. آن را می‌توان از لوزه‌ها یا مجاری گوارشی بسیاری از حیوانات اهلی و وحشی شامل پستانداران، پرندگان و ماهی‌ها به دست آورد. کلونیزاسیون بویژه در **بوقلمون‌ها (Turkeys)** و **خوک (Swine)** بالا است. خاک غنی از مواد آلی یا آب‌های زیر زمینی آلوده شده با پسماندهای حیوانی می‌توانند انتقال از حیوانی به حیوان دیگر را تسهیل کنند. باکتری‌ها در برابر خشک شدن مقاوم هستند و برای ماه‌ها و حتی سال‌ها می‌توانند در خاک زنده بمانند. علاوه بر این، اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا در برابر غلظت‌های بالای نمک، pickling و دوددهی مقاوم می‌باشد. بیماری ناشی از *اریزی پلوتریکس* در انسان‌ها **زئونوتیک** (انتقال از حیوان‌ها به انسان‌ها) بوده و عمدتا مرتبط با شغل است. قصاب‌ها، فرآوری کنندگان گوشت، کشاورزان، کارگران پرورش ماکیان، ماهی گیران و دامپزشکان در بالاترین خطر می‌باشند. عفونت‌های جلدی معمولا پس از تلقیح ارگانیسم به طور زیر جلدی از طریق خراش یا زخم ایجاد شده هنگام کار با محصولات حیوانی یا خاک آلوده ایجاد می‌شوند. شیوع بیماری انسانی ناشناخته است زیرا عفونت ناشی از *اریزی پلوتریکس* یک بیماری قابل گزارش نمی‌باشد.

بیماری‌های بالینی

بیماری حیوانی بویژه در خوک به طور وسیع شناخته شده است، اما بیماری انسانی معمولا غیر متداول است (جدول ۲-۱۸ را ببینید، مورد بالینی ۲-۱۸). سه فرم عمده عفونت انسانی ناشی از اریزی *پلوتریکس روزیوپاتیا* تاکنون وصف شده اند: (۱) عفونت پوستی موضعی (**اریزیپلوئید (Erysipeloid)**) [نباید با اریزیپلوئید استرپتوکوکوسی اشتباه شود]، (۲) بیماری پوستی منتشر (Generalized Cutaneous Disease)، و (۳) **سپتی سمی (Septicemic)**. اریزیپلوئید یک زخم پوستی التهابی است که در محل آسیب پس از ۲ تا ۷ روز انکوباسیون ایجاد می‌شود. زخم معمولا بر روی انگشتان یا دست‌ها ظاهر می‌شود و بنفش رنگ با لبه برآمده به نظر می‌رسد. به آرامی به صورت محیطی گسترش می‌یابد و رنگ نواحی مرکزی زخم‌ها محو می‌شود. زخم دردناک دارای خارش بوده و فرد بیمار احساس سوزش یا سوختگی می‌کند. چرک غیرشایع است که این ویژگی اریزیپلوئید را از باد سرخ استرپتوکوکوسی متمایز می‌کند. بهبودی خودبخود اتفاق می‌افتد اما با درمان آنتی بیوتیکی مناسب می‌تواند سریع‌تر صورت پذیرد. عفونت جلدی منتشر به وسیله ایجاد زخم‌ها در ناحیه معمول زخم اولیه یا در دیگر قسمت‌های پوست، مشخص می‌گردد. علائم سیستمیک تب و آرترالژی شایع می‌باشند امّا کشت‌های خون به طور تیپیک منفی هستند.

مورد بالینی ۲-۱۸. اندوکاردیت ناشی از اریزی پلوتریکس

اندوکاردیت ناشی از اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا بیماری غیر شایع اما خوب شناخته شده می‌باشد. مورد زیر که توسط Artz و همکاران، گزارش شده یک مورد تیپیک از این بیماری است. مردی ۴۶ ساله که حرفه اش فروش گوشت بود و سابقه مصرف الکل داشت با راش‌های اریتماتوز روی قسمت فوقانی بدن در بیمارستان بستری شد و از آرترالژی هر دو شانه شکایت می‌کرد. تاریخچه پزشکی نشان داد که این فرد ۴ هفته دچار لرزهای مداوم روزانه و عرق کردن شبانه بوده است که بیشتر به مصرف الکل نسبت داده می‌شد. در آزمایشات فیزیکی هپاتواسپلنومگالی، یک مورمور سیستولیک که هنگام گوش کردن شناسایی شد و یک رگ آئورتی کلسیفه شده با استفراغ خفیف اما بدون vegetation هنگام اکوکاردیوگرافی، تشخیص داده شد. ۵ کشت خون از بیمار گرفته شد و همگی پس از ۲ روز از نظر اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا مثبت بودند. بیمار بلافاصله برای تعویض دریچه به بخش جراحی منتقل شد و در هنگام جراحی آبسه‌های کنار دریچه‌ای دیده شدند. پس از بهبودی جراحی بیمار با کلیندامایسین و پنی‌سیلین درمان شد و او کاملا بهبود یافت. این مورد فاکتورهای خطر (مانند قصاب، مصرف الکل)، دوره مزمن و جراحی دریچه همراه با درمان با آنتی بیوتیک‌های موثر (نظیر پنی‌سیلین و کلیندامایسین) را شرح می‌دهد.

جدول ۲-۱۸. بیماری انسان مرتبط با لیستریا و باکتری‌های وابسته

ارگانیسم	بیماری‌ها
لیستریا مونوسایتوژنز	بیماری نوزادی (سقط خودبخود، آبسه‌های منتشر و گرانولوما، مننژیت، پستی سمی)، بیماری شبه آنفلوآنزا در بالغین سالم، باکتریمی یا بیماری منتشر همراه با مننژیت در زنان باردار و بیماران دارای نقص‌های ایمنی سلولی.
اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا	اریزیپلوئید (زخم پوستی التهابی چرکی دردناک)، بیماری پوستی عمومی، عفونت جلدی منتشر همراه با تب و دردهای مفصلی، پستی‌سمی به طور تیپیک مرتبط با اندوکاردیت
کورینه باکتریوم دیفتریه	دیفتری (تنفسی، پوستی)، فارنژیت و اندوکاردیت (سویه‌های غیر توکسوژنیک).
کورینه باکتریوم جیکئوم (گروه JK)	سپتی سمی، اندوکاردیت، عفونت‌های زخم، عفونت‌های جسم خارجی (شانت، کتتر، اندام‌های مصنوعی).
کورینه باکتریوم اوره آلیتیکوم	عفونت‌های مجاری ادراری (شامل پیلونفریت و سیستیت قلیایی) سپتی سمی، اندوکاردیت، عفونت‌های زخم.
آرکانوباکتریوم	فارنژیت، سلولیت، عفونت‌های زخم، ایجاد آبسه، سپتی سمی، اندوکاردیت.
روتیا	اندوکاردیت، عفونت‌های جسم خارجی.
تروفریما	بیماری ویپل

فرم سپتی سمیک (Septicemic Form) عفونت‌های ناشی از *اریزی پلوتریکس* غیر شایع می‌باشد اما زمانی که رخ می‌دهد معمولا با اندوکاردیت (Endocarditis) مرتبط می‌باشد. اندوکاردیت ناشی از *اریزی پلوتریکس* ممکن است در ابتدا بصورت حاد ظاهر شود اما معمولا تحت حاد می‌باشد. درگیری دریچه‌های قلبی سالم پیشین (بویژه دریچه آئورتی) شایع است. دیگر اختلالات سیستمیک (نظیر تشکیل آبسه، مننژیت، استئومیلیت) نسبتا غیر شایع می‌باشند.

تشخیص آزمایشگاهی

باسیل‌ها فقط در بافت عمقی زخم واقع شده‌اند بنابراین نمونه‌های بیوپسی ضخیم یا آسپیراسیون‌های عمیق باید از حاشیه زخم جمع‌آوری شوند. رنگ‌آمیزی گرم از نمونه معمولا منفی است اگرچه **حضور باسیل‌های باریک گرم مثبت** همراه با زخم مشخص و سابقه بالینی می‌توانند ارزش تشخیصی داشته باشند. *اریزی پلوتریکس روزیوپاتیا* سخت رشد نیست و روی اکثر محیط‌های آزمایشگاهی انکوبه شده در حضور ۵ تا ۱۰ درصد دی اکسید کربن رشد می‌کند، با این وجود، رشد آن آهسته است و کشت‌ها باید قبل از اینکه منفی در نظر گرفته شوند، به مدت ۳ روز یا بیشتر انکوبه شوند. عدم تحرک و عدم تولید کاتالاز در این ارگانیسم آن را از *لیستریا* متمایز می‌کند. این ارگانیسم به طور ضعیفی تخمیرکننده می‌باشد و بر روی محیط آگار آهن سه قندی (Triple Suger Iron Agar) تولید سولفید هیدروژن (Hydrogen Sulfide) می‌کند. سرولوژی برای تشخیص مفید نمی‌باشد زیرا در عفونت‌های انسانی پاسخ آنتی‌بادی ضعیف می‌باشد.

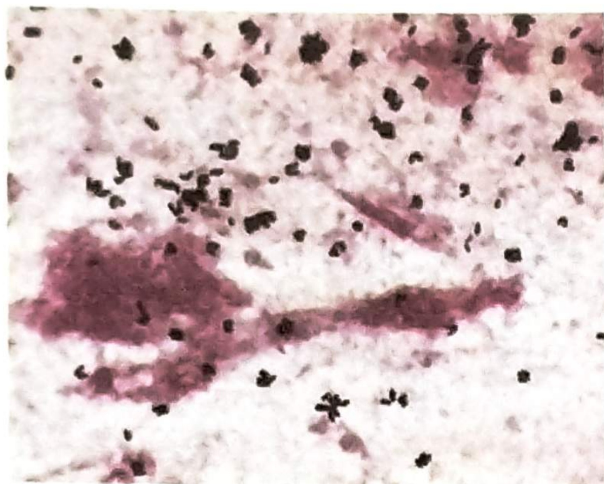
درمان، پیشگیری و کنترل

اریزی پلوتریکس به **پنی‌سیلین (Penicillin)** حساس می‌باشد که این آنتی بیوتیکی انتخابی برای هر دو بیماری‌های سیستمیک و موضعی می‌باشد. هم چنین سفالوسپورین‌ها، کارباپنم‌ها، فلوروکینولون‌ها و کلیندامایسین در محیط آزمایشگاه فعال می‌باشند اما ارگانیسم حساسیت متغیری نسبت به ماکرولیدها سولفانامیدها و آمینوگلیکوزیدها از خود نشان می‌دهد و به ونکومایسین (Vancomycin) مقاوم است. برای بیمارانی که نسبت به پنی‌سیلین آلرژی دارند، می‌توان از سیپروفلوکساسین یا کلیندامایسین برای درمان عفونت‌های پوستی موضعی استفاده کرد و می‌توان از سفتریاکسون یا ایمی‌پنم جهت درمان عفونت‌های پوستی منتشر استفاده نمود. عفونت در افرادی که در خطر شغلی بالاتری هستند از طریق پوشاندن قسمت‌هایی از پوست که در معرض هستند با استفاده از دستکش و دیگر پوشش‌های مناسب، قابل پیشگیری است. برای کنترل بیماری در خوک از واکسیناسیون استفاده می‌شود.

کورینه باکتریوم دیفتریه

جنس کورینه *باکتریوم* مجموعه‌ای بزرگ و نامتجانس با تقریباً ۱۵۰ گونه و زیر گونه است که دارای دیواره سلولی متشکل از آرابینوز (Arabinose)، گالاکتوز (Galactose)، مزو دی آمینو پیمیلیک اسید (meso-diaminopimlic Acid (meso-DAP)) و (در اغلب گونه‌ها) **اسیدهای مایکولیک (Mycolic Acids)** با **زنجیره کوتاه** (۲۲ تا ۳۶ اتم کربن) می‌باشد. اگرچه ارگانیسم‌های دارای زنجیره‌های مایکولیک اسید متوسط و بلند با رنگ‌آمیزی اسید فاست، رنگ می‌گیرند (فصل ۱۹ را ببینید) امّا ارگانیسم‌های کورینه باکتریوم اسید فاست نمی‌باشد. در رنگ‌آمیزی گرم این باکتری‌ها بصورت دسته‌ای و باسیل‌های کوتاه با اشکال نامنظم (گرزی شکل) مشاهده می‌شود (شکل ۳-۱۸). کورینه باکتریوم‌ها هوازی یا بی‌هوازی اختیاری، غیر متحرک (Nonmotile) و کاتالاز مثبت (Catalase Positive) می‌باشند. اغلب (اما نه همه) گونه‌ها کربوهیدرات‌ها را تخمیر می‌کنند و اسید لاکتیک را به عنوان محصول فرعی تولید می‌نمایند. اغلب گونه‌ها بر روی محیط‌های متداول آزمایشگاهی رشد می‌کنند. با این وجود برخی گونه‌ها برای رشد بهتر نیاز به غنی‌سازی محیط با لیپیدها دارند تا بهتر رشد کنند (سویه‌های **چربی دوست**).

کورینه باکتریوم‌ها در همه جا می‌باشند و در حیوانات و گیاهان یافت می‌شوند در انسان‌ها معمولا در پوست، دستگاه تنفسی فوقانی، مجاری معدی - روده‌ای و مجاری تناسلی- ادراری یافت می‌شوند. اگرچه تمام گونه‌های کورینه باکتریوم‌ها می‌توانند به عنوان پاتوژن‌های فرصت‌طلب عمل کنند، گونه‌های اندکی از این باکتری با بیماری انسانی مرتبط می‌باشد (جدول ۲-۱۸ را ببینید). معروف‌ترین این گونه‌ها، کورینه *باکتریوم دیفتریه* یعنی عامل بیماری **دیفتری** می‌باشد. تعداد دیگری از جنس‌های باکتری‌های کورینه فرم مشخص شده‌اند. سه جنس مرتبط با بیماری انسانی (*شامل روتیا، تروفیریما، آرکانوباکتریوم*) در جدول ۲-۱۸ لیست شده‌اند اما بیشتر راجع به آنها بحث نخواهد شد.



شکل ۳-۱۸. رنگ‌آمیزی گرم گونه‌های کورینه باکتریوم در نمونه خلط.

فیزیولوژی و ساختار

کورینه *باکتریوم دیفتریه* یک باسیل پلئومورفیک با خاصیت رنگ‌آمیزی نامنظم است (۱ تا ۸ میکرومتر طول و ۰/۳ تا ۰/۸ میکرومتر عرض). پس از یک شبانه روز انکوباسیون، کلونی‌های بزرگ ۱ تا ۳ میلی‌متر بر روی بلاد آگار مشاهده می‌شود. از محیط‌های افتراقی انتخابی‌تر می‌توان برای جداسازی این پاتوژن از دیگر ارگانیسم‌های موجود در نمونه‌ها از قبیل نمونه‌های نازوفارنژیال استفاده نمود. این گونه بر اساس خصوصیات بیوشیمیایی و مورفولوژی کلونی به چهار بیوتایپ تقسیم می‌شوند: *گراویس* (*gravis*)، *میتیس* (*mitis*)، اینترمدیوس (*intermedius*) و بلفانتی (*belfanti*). اغلب بیماری‌ها توسط **بیوتایپ میتیس** ایجاد می‌شوند.

بیماریزایی و ایمنی

توکسین دیفتری (Diphtheriae Toxin) فاکتور بیماریزایی اصلی کورینه باکتریوم دیفتریه می‌باشد. ژن tox که کدکننده اگزوتوکسین می‌باشد از طریق باکتریوفاژ لیزوژنیک (Lysogenic Bacteriophage) یعنی **فاژ بتا (β-phage)** به کورینه باکتریوم منتقل می‌شود. به منظور ترشح محصول ژن فعال دو مرحله پردازش مورد نیاز می‌باشد: (۱) شکسته شدن پروتئولیتیک توالی رهبر از پروتئین توکسین هنگام ترشح از سلول باکتری، و (۲) شکسته شدن مولکول توکسین به دو پلی پپتید (A و B) که به وسیله پیوند دی‌سولفید به یکدیگر

مورد بالینی ۳-۱۸. دیفتری تنفسی

Lurie و همکارانش، آخرین فرد مبتلا به دیفتری تنفسی در ایالات متحده را گزارش دادند. مردی ۶۳ ساله که واکسینه نشده بود در طول سفر یک هفته‌ای خود به هائیتی دچار گلو درد شد. دو روز بعد به خانه‌اش در ایالت پنسیلوانیا بازگشت و با شکایت از گلودرد و مشکل در بلع به بیمارستان مراجعت کرد. برای او آنتی بیوتیک تجویز شد اما دو روز بعد دوباره با لرز، اشکال در بلع و تنفس، حالت تهوع و استفراغ بازگشت. صداهای خفیفی از شش چپ او به گوش می‌رسید و رادیوگراف علاوه بر بزرگ شدن اپیگلوت، ترشحات ریوی را تشخیص داد. لارنگوسکوپی بر روی لوزه‌ها، پشت حلق و کام نرم ترشحات زرد رنگ را نشان داد. او در بخش ICU بستری شد و برای او درمانی متشکل از سفتریاکسون، نافسیلین، آزیترومایسین و استروئیدها در نظر گرفته شد اما در طول ۴ روز بعد دچارکاهش فشار خون شد و تب خفیف داشت. کشت برای تشخیص کورینه باکتریوم دیفتریه منفی بود. تا روز هشتم بیماری رادیوگراف سینه ترشحاتی در شش‌های چپ و راست و ترشحات سفید که حاکی از غشاء کورینه باکتریوم دیفتریه بود بر روی ساختارهای supraglottic مشاهده می‌شد. در این مرحله کشت‌ها برای کورینه باکتریوم دیفتریه منفی باقی ماند اما تست واکنش زنجیره پلی‌مراز برای ژن اگزوتوکسین مثبت بود. علی رغم درمان شدید، حال بیمار بدتر شد و در روز ۱۷ بستری در بیمارستان بیمار دچار مشکلات قلبی شد و فوت کرد. این بیمار نمایانگر (۱) فاکتور خطر بیمار غیر ایمن سفرکننده به منطقه اندمیک، (۲) نمود کلاسیک دیفتری تنفسی شدید در یک فرد واکسینه نشده، (۳) تاخیر مرتبط با تشخیص بیماری غیرشایع، و (۴) همچنین مشکلاتی که بیشتر آزمایشگاه‌ها در جداسازی ارگانیسم در کشت دارند را بخوبی نشان می‌دهد.



شکل ۴-۱۸. حلق زنی ۳۹ ساله مبتلا به دیفتری تایید شده از نظر باکتریولوژی. این عکس ۴ روز پس از شروع تب، کسالت و گلو درد گرفته شده است. ناحیه تیره سمت چپ به دلیل خونریزی هنگام برداشتن غشاء بوسیله سواپ تیره شده است.

متصل شده‌اند. این پروتئین ۵۸۳۰۰ دالتونی مثالی از یک **اگزوتوکسین A-B (A-B exotoxin)** کلاسیک است.

سه ناحیه عملکردی بر روی مولکول توکسین وجود دارد: **ناحیه متصل شونده به رسپتور (Receptor-binding)** و **ناحیه مربوط به انتقال (Tranlocation)** بر روی زیر واحد B، و ناحیه کاتالیتیک (Catalytic) بر روی زیر واحد A. گیرنده توکسین فاکتور رشد اپیدرمی متصل شونده به هپارین (Heparin-binding Epidermal Growth Factor) می‌باشد که بر روی سطح بسیاری از سلول‌های یوکاریوتی بویژه سلول‌های قلب و اعصاب حضور دارد و این حضور بیان کننده دلیل وجود علائم قلبی و عصبی مشاهده شونده در بیماران با دیفتری حاد می‌باشد. پس از اتصال توکسین به سلول میزبان، ناحیه ترانسلوکیشن به درون غشاء اندوزومی وارد می‌شود و حرکت ناحیه کاتالیتیک را به درون سیتوزول سلول تسهیل می‌کند. سپس یک زیر واحد A از طریق غیرفعال کردن **فاکتور طویل کننده-۲ (Elongation Factor 2 (EF-2))** یعنی فاکتوری که برای حرکت زنجیره‌های پپتیدی ساخته شده بر روی ریبوزوم‌ها مورد نیاز است، سنتز پروتئین سلول میزبان را متوقف می‌کند. به دلیل اینکه جایگزینی EF-2 بسیار آهسته بوده و در هر سلول حدودا به ازای هر ریبوزوم یک عدد از این ملکول وجود دارد، تخمین زده شده است که یک مولکول اگزوتوکسین می‌تواند تمام محتوای EF-2 در سلول را غیر فعال نموده و کاملا سنتز پروتئین سلول میزبان را متوقف نماید. سنتز توکسین از طریق عامل **مهارکننده توکسین دیفتری (Diphthria Toxin Repressor(DTxR))** که بوسیله کروموزوم کد گذاری می‌شود، تنظیم می‌شود. این پروتئین که در حضور غلظت‌های بالای آهن فعال می‌شود، می‌تواند به ناحیه اپراتور ژن توکسین (Toxin Gene Operator) متصل شود و از تولید توکسین جلوگیری کند.

اپیدمیولوژی

دیفتری بیماری است که در سراسر جهان یافت می‌شود و غالبا در مناطق فقیر نشین شهرها که جمعیت زیاد بوده و سطح ایمنی تحریک شده با واکسن پایین است، دیده می‌شود. بزرگترین شیوع در اواخر قرن ۲۰ در شوروری سابق بود که ۴۸ هزار مورد در سال ۱۹۹۴ ثبت شد و در

این میان ۱۷۴۶ نفر جان باختند. *کورینه باکتریوم دیفتریه* در بین جمعیت بوسیله اوروفارنکس ناقلین فاقد علامت (Asymptomatic Carriage) یا روی پوست افراد مصون حفظ می‌شود. قطرات تنفسی یا تماس با پوست باکتری را از شخصی به شخص دیگر منتقل می‌کند. انسان‌ها تنها مخزن (Reservoir) شناخته شده برای این ارگانیسم هستند.

در ایالات متحده آمریکا به دلیل یک برنامه‌های ایمن‌سازی فعال، دیفتری غیر شایع می‌باشد چرا که در سال ۱۹۲۱ بیش از ۲۰۰ هزار مورد گزارش شده بود، اما از سال ۲۰۰۳ تاکنون تنها ۲ مورد گزارش شده است. یک آنالیز از عفونت‌های کورینه باکتریوم دیفتریه در انگلستان بین سال‌های ۱۹۸۶ تا ۲۰۰۸، مشخص کرد که ریسک فاکتور اصلی برای عفونت، مسافرت افراد غیر ایمن به کشورهای دارای بیماری اندمیک (مثلاً شبه قاره هند، آفریقا، جنوب شرق آسیا) می‌باشد. دیفتری اصولا بیماری مربوط به کودکان می‌باشد، اما در مناطقی که برنامه‌های ایمن سازی برای کودکان دارند، بیشترین شیوع مربوط به سنین بالاتر می‌باشد. عفونت پوستی با کورینه باکتریوم دیفتریه توکسیژنیک (دیفتری پوستی) نیز رخ می‌دهد، اما در ایالات متحده آمریکا بیماری قابل گزارش نیست و بنابراین میزان شیوع آن ناشناخته است.

بیماری‌های بالینی

تظاهر بالینی دیفتری توسط سه عامل تعیین می‌شود: (۱) محل عفونت، (۲) وضعیت ایمنی بیمار، و (۳) بیماریزایی ارگانیسم. برخورد با *کورینه باکتریوم دیفتریه* ممکن است در افراد کاملا مصون منجر به کلونیزاسیون بدون علامت گشته، در افراد نسبتا مصون منجر به بیماری تنفسی و در افراد غیر مصون منجر به یک بیماری برق آسا و گاهی اوقات کشنده شود. توکسین دیفتری در محل عفونت تولید می‌شود و سپس از طریق خون انتشار می‌یابد و علایم سیستمیک دیفتری را ایجاد می‌کند. ارگانیسم برای ایجاد بیماری نیازی به ورود به خون ندارد.

دیفتری تنفسی

علائم دیفتری مرتبط با مجاری تنفسی معمولا بعد از ۲ تا ۴ روز انکوباسیون ایجاد می‌شوند (مورد بالینی ۳-۱۸). ارگانیسم‌ها بر روی سلول‌های اپیتلیال در حلق یا سطوح مجاور تکثیر می‌یابند و در ابتدا در نتیجه فعالیت اگزوتوکسین آسیب موضعی ایجاد می‌کنند. شروع بیماری ناگهانی است و همراه با کسالت، گلودرد، فارنژیت اگزوداتیو (Exudative Pharyngitis) و تب پایین می‌باشد. ترشحات پس از مدتی بصورت غشاء کاذب (Pseudomembrane) ضخیم که متشکل از باکتری‌ها، لنفوسیت‌ها، سلول‌های پلاسما، فیبرین و سلول‌های مرده می‌باشد، ظاهر می‌شوند که می‌توانند لوزه‌ها، زبان کوچک و سقف دهان را بپوشانند و از بالا به نازوفارنکس یا از پایین به حنجره گسترش یابند (شکل ۴-۱۸). غشاء کاذب به بافت‌های زیرین می‌چسبد و جدا کردن آن بدون بروز خونریزی بافتی، مشکل است (علامت خاص دیفتری است). پس از گذشت حدود یک هفته از بیماری، بیمار احساس بهبودی نموده و غشاء جدا شده و خارج می‌شود. عوارض سیستمیک در بیمارانی که از بیماری شدید رنج می‌برند عمدتا شامل قلب و دستگاه عصبی می‌باشد. در بسیاری از بیمارانی که مبتلا به دیفتری هستند، شواهدی از میوکاردیت (Myocarditis) دیده می‌شود که ۱ یا ۲ هفته پس از ابتلا به بیماری و در زمانی که علائم فارنژیال پیشروی می‌کنند، رخ می‌دهد. علائم آهسته یا بصورت حاد پیشروی می‌کنند و منجر به نقص احتقانی قلب، آریتم قلبی و مرگ می‌شود. نوروتوکسوسیته (Neurotoxicity) به نسبت شدت بیماری اولیه، متغیر است و بستگی به سیستم ایمنی بیمار دارد. در اغلب بیماران مبتلا به بیماری شدید اولیه، نوروپاتی ایجاد می‌شود که در ابتدا در کام نرم و حلق بوجود می‌آید و در ادامه عصب چشمی و فلجی مژه‌ای را نیز شامل می‌شود و به سمت نوریت محیطی (Peripheral Neuritis) پیشروی می‌نماید.

دیفتری پوستی

دیفتری پوستی از طریق تماس پوستی با دیگر افراد آلوده ایجاد می‌شود. ارگانیسم در پوست کلونیزه شده و از طریق پارگی‌ها و زخم‌های پوستی به بافت زیر پوست راه می‌یابد. در ابتدا پاپول ایجاد می‌شود و سپس به یک زخم مزمن غیر خوب شونده که در برخی مواقع از غشائی خاکستری رنگ پوشانده شده، تغییر شکل می‌دهد. *استافیلوکوکوس اورئوس* و *استرپتوکوکوس پایوژنز* نیز به

فراوانی در زخم دیده می‌شوند.

تشخیص آزمایشگاهی

درمان اولیه بیمار مبتلا به دیفتری بر اساس تشخیص بالینی انجام می‌شود نه نتایج آزمایشگاه، زیرا نتایج قطعی تا حداقل یک هفته در دسترس نیستند.

میکروسکوپی

نتایج بررسی میکروسکوپی نمونه‌های بالینی قابل اعتماد نیستند. گرانول‌های متاکروماتیک در باکتری‌های رنگ‌آمیزی شده با متیلن بلو شرح داده شده است اما این پدیده خاص کورینه *باکتریوم دیفتریه* نمی‌باشد.

کشت

برای جداسازی *کورینه باکتریوم دیفتریه* نمونه‌ها باید هم از نازوفارنکس و هم از گلو گرفته شوند و باید بر روی یک پلیت آگار خوندار غنی شده غیر انتخابی و یک محیط انتخابی مثلاً سیستئین-تلوریت بلاد آگار (Cysteine-tellurite Blood Agar [CTBA])، محیط تینسدال (Tinsdale Medium) و کولیستین -نالیدیکسیک آگار (Colistin-nalidixic Agar [CNA]) تلقیح شوند. تلوریت رشد بیشتر باکتری‌های مجرای تنفسی فوقانی و باسیل‌های گرم منفی را مهار نموده و توسط *کورینه باکتریوم دیفتریه* احیاء می‌شود و تولید رنگ خاکستری تا سیاه خاصی بر روی آگار می‌کند. در اثر تجزیه سیستئین بوسیله فعالیت سیستئینازی کورینه باکتریوم دیفتریه در اطراف کلونی‌ها هاله‌ای قهوه‌ای ایجاد می‌کند. CTBA زمان مجاز نگهداری طولانی دارد (قابل استفاده برای کشت‌هایی که بصورت غیر معمول انجام می‌شوند)، اما برخی *سویه‌های کورینه باکتریوم دیفتریه* را مهار می‌کند. محیط تینسدال بهترین محیط برای شناسایی کورینه باکتریوم دیفتریه در نمونه‌های بالینی است، اما مدت مجاز نگهداری کوتاهی دارد و نیازمند اضافه نمودن سرم اسب می‌باشد از آنجایی که عفونت‌های ناشی از *کورینه باکتریوم* در مناطق غیر اندمیک به ندرت مشاهده شده یا مورد ظن قرار می‌گیرند، محیط CTBA و تینسدال در اغلب آزمایشگاه‌ها خیلی در دسترس نمی‌باشند. CNA به طور متداول در آزمایشگاه‌های بالینی استفاده می‌شود و بنابراین این محیط، محیطی کاربردی و جایگزین می‌باشد. صرف نظر از محیط‌های که مورد استفاده قرار می‌گیرد، تمامی ایزوله‌های مشابه *کورینه باکتریوم دیفتریه* باید توسط تست‌های بیوشیمیایی شناسایی شوند و حضور اگزوتوکسین دیفتری تایید گردد زیرا سویه‌های غیرتوکسیژنیک نیز رشد می‌کنند.

شناسایی

شناسایی احتمالی *کورینه باکتریوم دیفتریه* می‌تواند بر اساس حضور سیستئیناز (Cystinase) و عدم حضور پیرازینامیداز (Pyrazinamidase) (دو واکنش آنزیمی که می‌تواند به سرعت تعیین کند) صورت گیرد. به منظور شناسایی در سطح گونه، تست‌های بیوشیمیایی گسترده‌تر یا توالی یابی اسید نوکلئیک ژن‌های اختصاصی گونه، مورد نیاز می‌باشد.

تست توکسین زایی

تمامی ایزوله‌های *کورینه باکتریوم دیفتریه* باید از نظر تولید اگزوتوکسین آزمایش شوند. استاندارد طلایی برای تشخیص توکسین دیفتری، سنجش ایمونودیفیوژن در محیط آزمایشگاه (تست الک (Elek test)) می‌باشد. روشی جایگزین برای تشخیص ژن اگزوتوکسین روش تکثیر دادن اسید نوکلئیک با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) می‌باشد. این تست می‌تواند ژن *tox* (*tox* gene) را در ایزوله‌های بالینی و به طور مستقیم در نمونه‌های بالینی (نظیر سواپ‌های گرفته شده از غشاء دیفتریایی یا مواد بیوپسی) شناسایی کند. اگرچه این تست سریع و اختصاصی است، سویه‌های با ژن tox بیان نشده (احتمالا به دلیل اینکه مهار کننده توکسین دیفتری بیان شده است) می‌توانند یک سیگنال مثبت بدهند. سویه‌های غیر توکسوژنیک *کورینه باکتریوم دیفتریه* بیماری کلاسیک ایجاد نمی‌کنند، با این وجود نباید نادیده گرفته شوند، زیرا این سویه‌ها با بیماری‌های مهم دیگری از جمله سپتی سمی، اندوکاردیت، استئومیلیت، آرتریت سپتیک و ایجاد آبسه مرتبط دانسته شده‌اند.

درمان، پیشگیری و کنترل

مهمترین جنبه درمان دیفتری، به کارگیری **آنتی‌توکسین دیفتری (Diphtheria Antitoxin)** به منظور خنثی‌سازی اختصاصی اگزوتوکسین پیش از آنکه به سلول میزبان متصل شود، می‌باشد. به محض ورود توکسین به سلول، مرگ سلول غیر قابل اجتناب است. متأسفانه چون دیفتری ممکن است به طور اولیه مورد ظن قرار نگیرد، پیشرفت سریع بیماری می‌تواند قبل از استفاده از آنتی‌توکسین، اتفاق بیافتد. درمان با آنتی بیوتیک‌هایی مانند **پنی‌سیلین** و یا **اریترومایسین** به منظور حذف *کورینه باکتریوم دیفتریه* و متوقف نمودن تولید توکسین مفید می‌باشد. استراحت، ایزوله کردن بیمار برای اجتناب از گسترش ثانویه و باز نگهداشتن مجرای تنفسی در بیماران مبتلا به دیفتری تنفسی، همه حائز اهمیت می‌باشند. پس از بهبودی بیمار، **ایمن‌سازی با توکسوئید** مورد نیاز است زیرا اکثر بیماران پس از عفونت طبیعی در تولید آنتی‌بادی حفاظت کننده مشکل دارند.

بوسیله واکسینه کردن فعالانه افراد با توکسوئید دیفتری (Diphtheria Toxoid) می‌توان از دیفتری علامت دار پیشگیری کرد. توکسوئید ایمنی‌زا غیر توکسیک بوسیله مجاور نمودن توکسین با فرمالین به دست می‌آید. در ابتدا کودکان پنج تزریق از این محصول را همراه با آنتی‌ژن‌های پرتوزیس و کزاز **(واکسن DPT)** در سنین ۲ ماهگی، ۴ ماهگی، ۶ ماهگی، ۱۵ تا ۱۸ ماهگی و در ۴ تا ۶ سالگی، دریافت می‌نمایند. پس از آن زمان پیشنهاد می‌شود که واکسیناسیون بوستر با توکسوئید دیفتری همراه با توکسوئید کزاز هر ۱۰ سال انجام شود. تأثیرگذاری واکسیناسیون به خوبی مشخص شده است و بیماری محدود به افراد غیرایمن یا افراد دارای ایمنی ناقص می‌باشد.

افرادی که در تماس نزدیک با بیماران مبتلا به دیفتری هستند در خطر ابتلا به بیماری قرار دارند. نمونه‌های نازوفارنژیال برای کشت باید از تمام کسانی که فرد با آن‌ها تماس نزدیک داشته، جمع‌آوری شود و برای فرد فورا پروفیلاکسی ضد میکروبی با پنی‌سیلین یا اریترومایسین شروع شود. در تماس با بیمار، هر فردی که واکسیناسیون برای دیفتری را تکمیل نکرده یا دوز بوستر در طی ۵ سال گذشته نگرفته است، باید یک دوز بوستر از توکسوئید بگیرد. افرادی که در معرض دیفتری پوستی قرار گرفته‌اند باید همانند کسانی که در معرض دیفتری تنفسی قرار گرفته اند، عمل کنند زیرا گزارش شده است که افراد مبتلا به دیفتری پوستی مسری‌تر از بیماران مبتلا به دیفتری تنفسی هستند. اگر عفونت تنفسی یا پوستی توسط سویه غیر توکسیژنیک ایجاد شده باشد نیاز به انجام پروفیلاکسی در تماس‌ها، نمی‌باشد.

مطالعه موردی و سوال‌ها

مردی ۳۵ ساله به دلیل سردرد، تب و گیجی در بیمارستان بستری شد. او هفت ماه قبل یک پیوند کلیه دریافت کرده بود و برای پیشگیری از پس زدن عضو، داروهای سرکوب کننده ایمنی دریافت کرده بود. CSF گرفته شد و مشخص شد که شمار گلبول‌های سفید او ۳۶ سلول در هر میلی‌متر مکعب با ۹۶ درصد لوکوسیت‌های چند هسته ای، غلظت گلوکز ۴۰ میلی گرم در هر دسی‌لیتر و غلظت پروتئین ۱۷۲ میلی‌گرم در هر دسی‌لیتر می‌باشد. رنگ‌آمیزی گرم تهیه شده از CSF برای ارگانیسم‌ها منفی بود اما در کشت‌های خون و CSF کوکوباسیل‌های گرم مثبت رشد کرد.

۱. شایع‌ترین عامل مننژیت بیمار چیست؟
۲. منابع بالقوه این ارگانیسم کدام هستند؟
۳. چه عوامل بیماریزایی با این ارگانیسم مرتبط هستند؟
۴. چگونه بیماری درمان می‌شود؟ کدام آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط آزمایشگاه موثر هستند؟ کدام آنتی‌بیوتیک‌ها موثر نیستند؟

پاسخ‌ها

۱. شایع‌ترین کوکوباسیل گرم مثبت، عامل مننژیت در بیماران دچار ضعف ایمنی، لیستریا مونوسایتوژنز می‌باشد. استرپتوکوکوس پنومونیه شایع‌ترین عامل مننژیت باکتریایی در ایالات متحده آمریکا بوده و نیز باید در نظر گرفته شود. اگرچه استرپتوکوکوس پنومونیه یک دیپلوکوک گرم مثبت است، سلول‌های طویل ممکن است باسیل‌های گرم مثبت کوتاه (کوکوباسیل‌ها) توسط یک میکروسکوپیست بی‌تجربه اشتباه شوند، با این وجود، لیستریا متحرک بوده و در بلاد آگار تولید همولیز بتا ضعیف می‌نماید که در این خصوصیات با استرپتوکوکوس پنومونیه متفاوت است.
۲. رایج‌ترین منشاء این ارگانیسم پنیرهای نرم Cold Cuts می‌باشند. لیستریا می‌تواند در این محصولات غذایی حتی زمانی که در یک یخچال ذخیره می‌شوند، به میزان زیاد تکثیر یابد. منابع دیگر این ارگانیسم شامل شیر آلوده و سبزیجات خام از جمله کلم می‌باشند.
۳. لیستریا یک پاتوژن داخل سلولی است که از فاگوسیتوز جلوگیری می‌کند. سویه‌های بیماریزا عوامل اتصال به سلول و همولیزین‌ها را نیز تولید می‌کنند. توانایی ارگانیسم در رشد در دماهای سرد، به تعداد کم ارگانیسم‌ها این امکان را می‌دهد که تا غلظت‌هایی که بتوانند بیماری ایجاد کنند، تکثیر یابند.
۴. درمان عفونت‌های لیستریایی مشکل می‌باشد و دلیل آن مقاومت ذاتی آن به بسیاری آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده به طور متداول شامل سفالوسپورین‌ها می‌باشد. درمان انتخابی برای عفونت‌های شدید ترکیبی از آمپی‌سیلین یا پنی‌سیلین با یک آمینوگلیکوزید است. تست‌های حساسیت ضدمیکروبی باید انجام شوند؛ زیرا افزایش مقاومت، ثابت شده است.

فصل ۱۹

مایکوباکتریوم و باکتری‌های اسیدفاست وابسته

یک فرد ۴۷ ساله دریافت‌کننده پیوند کلیه که به مدت ۲ سال پریدنیزئین و آزایتوپرین دریافت می‌کرد در مرکز پزشکی دانشگاه پذیرفته شد. دو هفته قبل متوجه گسترش سرفه خشک و مداوم شده بود. پنج روز قبل از پذیرش سرفه ترشحی شده و درد سینه پلئوریتیک گسترش یافت. روز پذیرش بیمار در درگیری به سر می‌برد و رادیوگرافی سینه اینفیلتراسیون وصله دار لوب فوقانی راست را نشان داد. در ابتدا نمونه‌های خلط برای کشت باکتریایی فرستاده شدند و رنگ‌آمیزی اسیدفاست اصلاح شده مثبت بود.

۱. کدام جنس‌های باکتریایی با رنگ‌آمیزی اسیدفاست اصلاح شده رنگ خواهند شد؟

۲. اگر این بیمار سابقه مسافرت به خارج از ایالات متحده آمریکا را ندارد، چه چیزی محتمل‌ترین عامل بیماری تنفسی خواهد بود؟

۳. شایع‌ترین بیماری‌های ایجاد شونده توسط جنس باکتری‌های اسیدفاست کدامند؟

۴. کدام ویژگی‌های مورفولوژی خاص و خصوصیات رشد به افتراق شایع‌ترین باکتری‌های اسیدفاست کمک خواهند کرد؟

پاسخ‌ها

۱. مایکوباکتریوم و نوکاردیا دو مورد از شایع‌ترین جنس‌هایی هستند که با رنگ اسیدفاست اصلاح شده رنگ می‌شوند. سایر جنس‌های اسیدفاست اصلاح شده شامل *رودوکوکوس*، *گوردونه* و *ستوکامورلا* می‌باشند.

۲. *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* بهترین پاتوژن شناخته‌شده در جنس می‌باشد؛ اما در ایالات متحده آمریکا غیرشایع است. بدون تاریخچه مسافرت به خارج از ایالات متحده آمریکا این پاتوژن احتمالا عامل این مریضی بیمار نیست. به احتمال بیشتر بیمار عفونت آن ناشی از سایر گونه‌های *مایکوباکتریوم* یا *نوکاردیا* است.

۳. *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* به طور عمده مرتبط با بیماری ریوی است. بیماری می‌تواند پس از تماس با ارگانیسم باشد یا به طور شایع‌تر *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* عفونت مزمن ایجاد می‌کند که در افراد عفونی شده برای تمام عمر باقی خواهد ماند. ارگانیسم می‌تواند با ضعف سیستم ایمنی در سن پیری یا به دلیل بیماری شروع به تکثیر نماید و ایجاد بیماری نماید. سایر گونه‌های مایکوباکتری‌ها پاتوژن‌های فرصت طلب هستند و عمدتاً بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی را آلوده می‌کنند اما همچنین در افراد مبتلا به بیماری ریوی مزمن از قبیل برونشکتازی ایجاد عفونت می‌نمایند. *مایکوباکتریوم فورچئیتوم* و سایر مایکوباکتری‌های سریع‌الرشد پاتوژن‌های بیماری‌ها مرتبط با نوکاردیا عفونت‌های ریوی و عفونت‌های جلدی اولیه و ثانویه می‌باشند. رودوکوکوس شایع‌ترین عامل آبسه‌های ریوی در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی (به ویژه بیماران عفونی شده با HIV) و گوردونه و *ستوکامورلا* پاتوژن‌های فرصت‌طلبی هستند که عمدتاً مسئول باکتریمی مرتبط با کتتر هستند.

۴. همه ارگانیسم‌های اسیدفاست باکتری‌های نسبتاً کند رشد بوده و نیاز به انکوباسیون برای مدت ۲ تا ۷ روز (*نوکاردیا*، *رودوکوکوس*، *گوردونه*، *ستوکامورلا*) تا یک ماه (*مایکوباکتری‌ها*) است. این به ویژه در خصوص نمونه‌های خلط مشکل‌زا است. زیرا در خلط باکتری‌های دارای رشد سریع‌تر موجود اوروفارنکس ممکن است کلونی‌های این ارگانیسم‌ها را بپوشانند؛ بنابراین پیش آماده‌سازی نمونه برای حذف باکتری‌های دارای رشد سریع و استفاده از محیط‌های